

**THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN
NORMOGONADOTROPEN OLIGOZOOSPERMIE
MIT KETOTIFEN UND SPEMAN^R**

JÖRG SCHNEIDER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0125

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. med Dr. h.c. O. BRAUN-FALCO

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN NORMOGONADOTROPEN OLIGOZOOSPERMIE
MIT KETOTIFEN UND SPEMAN^R

DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
JÖRG SCHNEIDER
aus
7906 BLAUSTEIN/ALB-DONAU-KREIS

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Braun-Falco

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1986

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco
sei für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten an der
Dermatologischen Universitätsklinik München und

Herrn Prof. Dr. W.-B. Schill
für die Überlassung des Themas gedankt.

Dank sei auch allen Klinikmitarbeitern im Labor
und im Archiv für die gewährte Hilfe und das freundliche
Entgegenkommen.

Nicht zuletzt danke ich Frau Helga Blatz für die Hilfe
bei den Schreibarbeiten.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. Einleitung	1
2. Therapie männlicher Fertilitätsstörungen	3
2.1 Therapiemöglichkeiten bei bekannten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen	3
2.2 Therapiemöglichkeiten bei nicht bekannten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen	5
3. Material und Methoden	9
3.1 Allgemeines	9
3.2 Ketotifen (Zaditen ^R)	12
3.3 Speman ^R	14
4. Ergebnisse	16
4.1 Spermatozoendichte und Gesamtspermatozoenzahl	16
4.2 Globalmotilität	19
4.3 Progressivmotilität	20
4.4 Dichte beweglicher Spermatozoen	22
4.5 Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen	23
4.6 Morphologie	26
4.7 Schwangerschaftsraten	26
5. Diskussion	28
6. Zusammenfassung	35
7. Tabellen	36
8. Literaturverzeichnis	68
9. Lebenslauf	73

1. EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland sind ungefähr 10 - 20 % aller Ehen ungewollt kinderlos, wobei die Ursachen für Sterilität und Infertilität etwa zu 40 - 50 % beim Mann zu suchen sind (26,29). Ein großes therapeutisches Problem besteht in den meisten Fällen in der nicht bekannten Ursache der Fruchtbarkeitsstörung. Deswegen ist auch häufig eine kausale Therapie nicht möglich.

Mit dieser Arbeit wird die Effektivität von Ketotifen und Speman^R bei der Therapie der idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie und Asthenozoospermie bezüglich der Spermaparameter einerseits und im Vergleich mit anderen Medikamenten andererseits überprüft.

Schwierigkeiten macht häufig die Erfassung der Faktoren, die eine normale Spermatogenese stören können. Auf jede Studie werden folgende wenig erfaßbaren Faktoren einen mehr oder minder großen Einfluß ausüben:

- Die lange Zeitdauer einer Studie, mitbedingt u.a. durch die lange Spermatogenesezeit von 90 - 120 Tagen.
- Die Partnerin, ihr Gesundheitszustand und mögliche Störungen der weiblichen Fruchtbarkeit.
- Die unregelmäßige Einnahme der verschriebenen Medikamente.
- Die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs.
- Die Einhaltung einer sexuellen Abstinenzzeit (incl. nächtliche Samenergüsse) von 5 Tagen vor der Spermaanlyse.
- Der große Einfluß psychischer Faktoren, insbesondere Stress, darf nicht unterschätzt werden.
- Intercurrente Infekte, Einnahme anderer Arzneimittel, Exposition gegenüber Umweltschadstoffen, Alkohol- und Nikotinabusus.

Von den vielfältigen Ursachen müssen die folgenden (Kap. 2.1) durch Anamnese und klinische und labortechnische Untersuchungen ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

2. THERAPIE MÄNNLICHER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

2.1 THERAPIEMÖGLICHKEITEN BEI BEKANNTEN URSACHEN MÄNNLICHER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

Auch wenn die Ursachen der im folgenden genannten Störungen bekannt sind, so sind sie doch einer kausalen Therapie oft nicht zugänglich.

1. Genetisch bedingte Störungen, wie z.B. Chromosomenaberrationen. Eine Therapie ist in diesen Fällen nicht möglich (24).
2. Anatomisch-physikalische Ursachen, wie z.B. Varikozelen, Verschußazoospermien durch Aplasien und Stenosen der ableitenden Samenwege. Die Therapie besteht hier aus chirurgischer Intervention, wobei die Erfolge bei Varikozelen beachtlich sind. Bei Aplasien und Stenosen können nur in Einzelfällen Erfolge erzielt werden (29).
3. Entzündlich und immunologisch bedingte Störungen.
 - a) Erregerspezifische Entzündungen werden antiphlogistisch und je nach Antibiotogramm antibiotisch behandelt.
 - b) Immunologisch bedingte Störungen mit zirkulierenden Spermatozoenantikörpern werden immunsuppressiv behandelt. Zum Einsatz kommen Kortikosteroide und in Ausnahmefällen Azathioprin (13, 27).
4. Hormonelle Störungen.
 - a) Hypergonadotroper Hypogonadismus: Diese primäre Hodenschädigung ist einer Therapie nicht zugänglich.

b) Hypogonadotroper Hypogonadismus: Hier wurden durch eine pulsatile Gabe von LHRH gute Erfolge erzielt. Nach Erreichen einer normalen Hodengröße wird bis zum Auftreten von Kinderwunsch mit Testosteron überbrückend therapiert (31). Auch eine Substitutionstherapie mit Human-gonadotropinen ist meist erfolgreich (24).

5. Retrograde Ejakulation.

Hier bietet sich die homologe Insemination nach postorgastischer Gewinnung des Ejakulats aus der Blase und dessen Aufbereitung an (24). Behandlungserfolge nach sympthikomimetischer oder anticholinergischer Therapie sind selten (5).

6. Psychische Ursachen.

Eine Therapie mit niedrigdosierten Psychopharmaka, Spasmolytika oder Tranquilizern bietet sich besonders bei Patienten mit Störungen des vegetativen Nervensystems und bei streßbedingten funktionellen Störungen an (11). In höherer Dosierung können Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquillizer, Antiemetika, Antiepileptika und Alkohol zu einer Hemmung der Spermatogenese führen (24).

2.2 THERAPIEMÖGLICHKEITEN BEI NICHT BEKANNTEN URSACHEN MÄNNLICHER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

Nach Ausschluß der genannten Ursachen verbleiben noch Patienten mit idiopathischer Oligo-, Astheno- und Teratozoospermie. Ziel der Therapie dieser Störungen ist die Verbesserung der Spermaqualität, wobei die Quantität, Qualität und Motilität der Spermatozoen verbessert werden soll, um dadurch die Voraussetzungen zum baldigen Erreichen einer Schwangerschaft zu schaffen. Die Therapie ist hier auf Grund der weitgehend unbekannten Ursachen empirischer Natur.

Folgende medikamentösen Verfahren werden gegenwärtig angewandt:

1. Stimulationstherapie mit Antiöstrogenen.

Bei intaktem Hypothalamus-Hypophysen-System führen Antiöstrogene zu einer vermehrten Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon, welches wiederum die Synthese und Sekretion von Gonadotropinen bzw. Testosteron steigert.

Im Handel befinden sich Clomiphen und Tamoxifen.

Clomiphen stimuliert zentral die GnRH-Sekretion, kann aber in höherer Dosierung peripher durch seine östrogene Wirkung die Spermatogenese bremsen.

Tamoxifen führt primär zu einer Steigerung der Spermatozoenzahl, aber auch die Spermatozoenmotilität wird positiv beeinflusst (21).

2. Stimulationstherapie mit Humangonadotropinen.

Hier können bei einem relativen hypogonadotropen Normogonadismus durch die Behandlung mit HMG/HCG-Präparaten Schwangerschaftsquoten bis zu 50 % erzielt werden. Allerdings sprechen nur 1/3 der Patienten auf die Behandlung an. Bei den restlichen 2/3 liegt die Schwangerschaftsquote bei 19 %, was der spontanen Konzeptionsrate entspricht.

3. Stimulationstherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormonen.

Diese Therapie befindet sich noch im experimentellen Stadium. In Tierexperimenten wurde eine Verminderung der Spermatogenese beobachtet, wobei die Zahl der testikulären LH- und Prolaktin-rezeptoren vermindert wurde. Diese Therapie scheint sich daher mehr zur Behandlung androgenabhängiger Krankheiten, wie Prostatakarzinom bzw. -hyperplasie zu eignen (15).

4. Die pulsatile Behandlung mit LHRH befindet sich noch im experimentellen Stadium. Sie scheint bei einer nachgewiesenen LH-Pulsverlangsamung sinnvoll zu sein (31).

5. Therapie mit Androgenen

a) Substitutionstherapie: Es werden zwar die Symptome des Androgenmangels behoben, die Fertilität wird aber nicht beeinflusst. Intratestikuläre Gaben von Testosteron versprechen zwar theoretisch eine Verbesserung der Fertilität, sind aber nicht praktikabel (15, 24).

b) Reboundtherapie mit hochdosierten Androgenen: Hier wird durch Gabe von 200 - 250 mg Testosteronönanthrat wöchentlich die gonadotrope Teilfunktion des Hypophysenvorderlappens gebremst und dadurch die Spermatogenese gehemmt. Nach Absetzen des Testosterons kommt es zu einer überschießenden Spermatozoenbildung bei der Erholung der Spermatogenese (16).

c) Therapie mit niedrigdosierten Androgenen: In einer Cross-overstudie bei idiopathischer normogonadotroper Oligozoospermie konnten bei 75 mg Mesterolone/Tag keine Verbesserung der Spermatozoendichte, -motilität und -morphologie nachgewiesen werden. In Einzelfällen konnte allerdings eine reproduzierbare Verbesserung einzelner Parameter beobachtet werden (23).

Es ist denkbar, daß diese Effekte eventuell auf einer Verbesserung der Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen beruhen (23).

6. Therapie mit Kallikrein

Kallikrein setzt aus im ganzen Körper ubiquitär vorkommenden Kininogenen Kinine frei, die u.a. Effekte auf den Blutdruck, die Gefäßpermeabilität und die glatte Muskulatur haben. Ausserdem wird durch Kinine die Zellproliferation gesteigert.

a) Die systemische Therapie führt zur Verbesserung der Spermatozoenmotilität bei Asthenozoospermie, sowie zu einer Zunahme der Spermatozoenzahl und zu einer Motilitätssteigerung bei Oligozoospermie (22).

b) In vitro Studien ergaben eine Verbesserung der Spermatozoenbeweglichkeit, was sowohl die Geschwindigkeit, als auch die Motilitätsrate betrifft. Auch über eine Steigerung des Spermatozoenstoffwechsels wird berichtet. Bei kryokonservierten Spermatozoen wird die Cervixpenetrationsfähigkeit verbessert (20).

7. Therapie mit Methylxanthinen.

Pentoxifyllin hemmt wie Koffein die Phosphodiesterase und verbessert dadurch in vitro die Progressivmotilität der Spermatozoen. Durch die Begünstigung der Fließeigenschaften des Blutes wird eine Verbesserung der testikulären und epididymalen Mikrozirkulation diskutiert, was zu einer Verbesserung der Ernährungsbedingungen der Hoden führen könnte (8).

Nachgewiesen wurde eine Verbesserung der Progressivmotilität bei Asthenozoospermie (1,24).

Das wichtigste Kriterium zur Bewertung des Erfolges einer Therapie ist die erreichte Schwangerschaftsquote, z.B. in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr bzw. Schwangerschaftsraten/Zyklus. Die Schwangerschaftsquoten/Jahr liegen zwischen 11 und 50 % (24).

Die einzelnen Quoten bei idiopathischer normogonadotroper Oligozoospermie zeigt Tabelle 1, wobei Untersuchungen von Schill (24) zugrundegelegt wurden:

Tabelle 1:

Schwangerschaftsquoten in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr.

Medikament	Schwangerschaftsquote
Antiöstrogene	38 %
Humangonadotropine	30 %, bei Ansprechen auf die Therapie: 50 % bei Nichtansprechen: 19%
Kallikrein	30 %
Placebo	15 %
Methylxanthine	17 %
Niedrigdosierte Androgene	11 %
Spontane Konzeptionsrate	10 - 20 %

Im folgenden wird über die Ergebnisse einer Therapie der idiopathischen, normogonadotropen Oligo- und Asthenozoospermie mit Ketotifen (Zaditen^R) und Speman^R berichtet.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 ALLGEMEINES

Die vorliegende Studie mit Ketotifen und Speman^R wurde in den Jahren 1981 bis 1983 durchgeführt, die Werte der Placebo-Gruppen wurden der Kallikrein-Placebo-Doppel-blindstudie aus den Jahren 1974 und 1975 entnommen (20).

Sämtliche Patienten stellten sich wegen eines mehrere Jahre bestehenden nicht erfüllten Kinderwunsches in der andrologischen Sprechstunde vor. Es wurden nur Patienten mit idiopathischer Oligozoo-, bzw. Asthenozoospermie behandelt, deren medizinische Vorgeschichte unauffällig war und alle bekannten Ursachen, insbesondere physikalische und hormonelle, ausgeschlossen waren.

Die Spermaanalysen wurden nach einer sexuellen Karenzzeit von 5 Tagen erhoben (26). Gewonnen wurde das Ejakulat durch Masturbation in der Klinik. Die Volumenbestimmung erfolgte in einem graduierten Zentrifugenröhrchen. 30 Minuten später wurde die Beweglichkeit bestimmt, sie wurde bei 33 Grad Celsius im Phasenkontrastmikroskop geschätzt. Es wurde zwischen beweglichen und sehr lebhaft beweglichen Spermatozoen unterschieden. Die Spermatozoendichte wurde mit Hilfe der Zählkammer nach Neugebauer bestimmt. Die Gesamtzahl der Spermatozoen/Ejakulat wurde durch Multiplikation der Dichte mit dem Ejakulatvolumen errechnet. Die Dichte beweglicher und progressiv beweglicher Spermatozoen wurde ebenfalls durch Multiplikation der Dichte mit der Rate beweglicher bzw. progressiv beweglicher Spermatozoen errechnet. Die Spermatozoenmorphologie wurde nach der Färbung mit Hämalaun-Eosin bestimmt, wobei die Art der Mißbildungen nicht weiter differenziert wurde (26).

Bestimmt, bzw. errechnet wurden jeweils folgende Werte:

- Spermatozoendichte (Mill./ml)
- Ejakulatvolumen
- Gesamtzahl der Spermatozoen (Mill.)/Ejakulat
- Motilität der Spermatozoen (%)
- Progressivmotilität der Spermatozoen (%)
- Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill./ml)
- Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen (Mill./ml)
- Morphologie (% normal konfigurierte Spermatozoen)

Die Untersuchungen erfolgten 1, 3 und 5 Monate nach Behandlungsbeginn. Der Wert "0" (Behandlungsbeginn) setzt sich aus 2 oder 3 Spermioogrammen zusammen, die zu Behandlungsbeginn und einem und/oder drei Monate vor Behandlungsbeginn gewonnen wurden.

Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

- I Placebo-Gruppe
- II Speman -Gruppe
- III Ketotifen-Gruppe A
- IV Ketotifen-Gruppe B

In den Gruppen I bis III bestanden Oligozoospermien mit Spermatozoendichten zwischen 1 und 20 Mill./ml.

Gruppe IV bestand aus Patienten mit Asthenozoospermie, welche mit Ketotifen behandelt wurde. Beweglichkeitsrate lag vor Behandlungsbeginn zwischen 10 und 57,5 %, $\bar{x}$ 41,6 %.

Gruppengrößen:

Gruppe I: 22 Patienten,

Gruppe II: 19 Patienten, Durchschnittsalter 33,4 Jahre
(27 - 42 Jahre)

Gruppe III: 17 Patienten, Durchschnittsalter 34,8 Jahre
(27 - 41 Jahre)

Gruppe IV: 22 Patienten, Durchschnittsalter 33,5 Jahre
(27 - 42 Jahre)

Die Behandlung erstreckte sich in den Gruppen II - IV über drei Monate, in Gruppe I wurde 7 Wochen therapiert.

Dosierung:

Gruppe II: 3 x 2 Tbl. Speman^R täglich, insgesamt 540 Tbl.

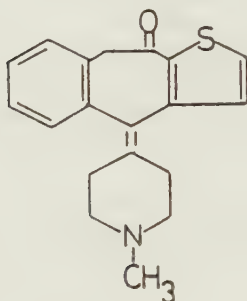
Gruppe III Die ersten 3 Tage 1 x 1 Tbl. Zaditen^R täglich,
und IV: dann 2 x 1 Tbl. Zaditen^R täglich, insges. 180 Tbl.

Nach Beendigung der Therapie wurde an alle Patienten der Gruppen II, III und IV ein Fragebogen versandt, der Fragen nach einer Schwangerschaft, Geburt, Schwangerschafts-problemen, Gesundheit des Kindes und nach Nebenwirkungen der Therapie enthielt. Die Fragebogen wurden frühestens ein Jahr nach Therapieende versandt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Student-t-Test für verbundene Stichproben, wobei der Wert "0" jeweils mit den Werten "1", "3" und "5" verglichen wurde. Zusätzlich wurden Varianzanalysen nach Kreyszig (14) durchgeführt.

3.2 KETOTIFEN (ZADITEN[®])

Ketotifen gehört zur Substanzklasse der Benzocycloheptathio-
phene und hat folgende Struktur:



Molekulargewicht: 309,24

Summenformel: C₁₉H₁₉NO₃

Die chemische Bezeichnung lautet:

4,9-Dihydro-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-10 H-benzo
[4,5] cyclohepta [1,2-b] thiophen-10-on (32).

Ketotifen hemmt die cAMP-Phosphodiesterase aus verschiedenen Geweben (Herz, Lunge, Mastzellen). Es hat eine antianaphylaktische und Antihistaminwirkung. Die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und Leukozyten wird gehemmt. Außerdem wirkt Ketotifen dämpfend auf das Zentralnervensystem. Eine geringe Antiserotoninwirkung und die schwache anticholinerge Wirkung sind von untergeordneter Bedeutung (16).

Ketotifen wird zum großen Teil verstoffwechselt und vollständig ausgeschieden, wobei mehr als 60 % über den Urin eliminiert werden. Hauptmetabolit (30 % der Dosis) ist hierbei das N-Glukuronid.

Hersteller von Zaditen[®] ist die Wander Pharma GmbH, Nürnberg.

Nebenwirkungen können in Form von Mundtrockenheit, leichtem Schwindel und Müdigkeit auftreten (6).

In der vorliegenden Studie wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Patient R. H. (Gruppe III, Nr. 9): Müdigkeit, die nach einiger Zeit wieder verschwand. In einem Fall mußte die Behandlung mit Ketotifen wegen Gelenkbeschwerden und Depressionen abgebrochen werden.

Wechselwirkungen bestehen mit Sedativa, Hypnotika, Antihistaminika und Alkohol.

3.3 SPEMAN^R

Speman^R ist ein Medikament auf pflanzlicher Basis, das von der "Himalaya Drug Company", Makali, Nelamangala, Bangalore, Indien hergestellt wird. Es wird in Indien seit 1960 zur Behandlung von Störungen der männlichen Fertilität, von Protataleiden und von funktionellen Sexualstörungen eingesetzt.

Es enthält folgende Stoffe:

(Mengenangaben je Tablette)

1. *Orchis mascula* - Stattliches Knabenkraut
65 mg
Es gilt als Stärkungsmittel und Sexualtonikum.
2. *Lactuca scariola* - Wilder Lattich
16 mg
Die Samen und Blätter dieser Pflanze haben blutbildende und hypnotisierende Wirkung, außerdem wird der Appetit angeregt und sie sind bei der Behandlung von Spermatorrhoe nützlich.
3. *Hygrophila spinosa* - Fam. Acanthaceae
32 mg
Die Samen dieser Pflanze werden gegen Impotenz und Spermatorrhoe verabreicht. Außerdem wird es als Stärkungs- und Anregungsmittel, als Aphrodisiakum zur Behandlung von Blasenstörungen verwendet. Die Asche der Pflanze gilt als Diuretikum.
4. *Mucuna pruriens* - Juckbohne
16 mg
Die Juckbohne verursacht bei Berührung ähnliche Erscheinungen an der Haut, wie die einheimische Brennessel. Die pulverisierten Samen werden gegen Spermatorrhoe und sexuelle Schwäche verabreicht. Die Blätter wirken ähnlich und außerdem entzündungshemmend.

5. *Parmelia perlata* - eine Flechtenart
16 mg Sie hat einen allgemein stärkenden Effekt. Charakteristika: bitter, adstringierend, schleimlösend. Sie wird als Diuretikum, Schlaf- und Beruhigungsmittel empfohlen.
6. *Argyrea speciosa* - Silberkraut
32 mg Die pulverisierte Wurzel stärkt und beugt Alterserscheinungen vor. Weitere Verwendung als Diuretikum und Aphrodisiakum.
7. *Tribulus terrestris* - Gewöhnlicher Burzeldorn
32 mg Die getrocknete Frucht wird als Sud gegen Spermatorrhoe, gegen Krankheit des Urogenitaltraktes und gegen Impotenz und sexuelle Schwäche gegeben.
8. *Leptadenia reticulata* - eine Gräserart
32 mg Tonikum und Stimulans. Die Wurzel findet als Stärkungsmittel Verwendung. Außerdem wird das Gras als Lunte und als Bastfaser in Seilereien benutzt.
9. Mosaikgold - Musivgold - Zinn(IV)-sulfid
16 mg Anwendungen: Als Goldbronze für Metalle, Gips, Holz, Papier etc. Medizinisch wurde die Verbindung früher als Bandwurmmittel verwendet.

Die Angaben der Eigenschaften für 1. - 8. stammen aus (19), für 9. aus (7). Die Übersetzungen stammen aus (4) für 1. - 5., 7. und 8., für 6. aus (2) und für 9. aus (7).

4. ERGEBNISSE

4.1 SPERMATOZOENDICHTE UND GESAMTSPERMATOZOENZAH

Gruppe I, Placebo:

Nach 3 Monaten sind in dieser Gruppe Steigerungen sowohl der Spermatozoendichte, als auch der Gesamtspermatozoenzahl zu erkennen:

Spermatozoendichte: 31,5 % $p > 0,05$ (Abb. 1, Tab. 3,30).
Gesamtspermatozoenzahl: 35,2 % $p < 0,05$ (Abb. 2, Tab. 7,30).

Gruppe II, Speman^R:

Eine nennenswerte Änderung der Spermatozoendichte war nicht zu erkennen (Abb. 1). Die Gesamtspermatozoenzahl steigerte sich um 18,4 % nach Ablauf der dreimonatigen Therapie ($p < 0,05$), (Abb. 2, Tab. 8,30).

Gruppe III, Ketotifen A (Oligozoospermie):

Nach Ablauf der dreimonatigen Therapie war eine deutliche Steigerung der Spermatozoendichte um 56,6 % ($p < 0,025$) zu erkennen, (Abb. 1, Tab. 5,30). Die Steigerung der Gesamtspermatozoenzahl um 37,8 % ist statistisch signifikant ($p < 0,0125$, Abb. 2, Tab. 9,30).

Die Varianzanalysen zwischen Placebogruppe und der Speman^R-, bzw. Ketotifengruppe ließen keinen Unterschied erkennen (Tab. 32).

Gruppe IV, Ketotifen B (Asthenozoospermie):

Obwohl in dieser Gruppe die Werte vor Behandlung im Bereich der Normozoospermie lagen, stieg Dichte und Gesamtzahl der Spermatozoen deutlich an.

Dichte: 38,5 %, $p < 0,0125$ (Abb. 7, Tab. 6,30).
Gesamtzahl: 29,4 %, $p > 0,05$ (Abb. 7, Tab. 7,30).

Einen auffallenden Rückgang der Dichte, als auch der Gesamtzahl der Spermatozoen nach 1 Monat Therapie ist, mit Ausnahme der Gesamtzahl der Spermatozoen in der Placebogruppe, in allen Gruppen zu erkennen (Abb. 1, 2, 7, Tab. 3-10).

2 Monate nach Beendigung der Therapie waren in den Gruppen Placebo und Ketotifen A und B alle Werte noch über dem Ausgangswert, jedoch gegenüber den Werten am Ende der Therapie erniedrigt. In der Speman^R-Gruppe wurde bezüglich Dichte und Gesamtzahl in etwa das Ausgangsniveau erreicht (Abb. 1, 2, 7, Tab. 3-10).

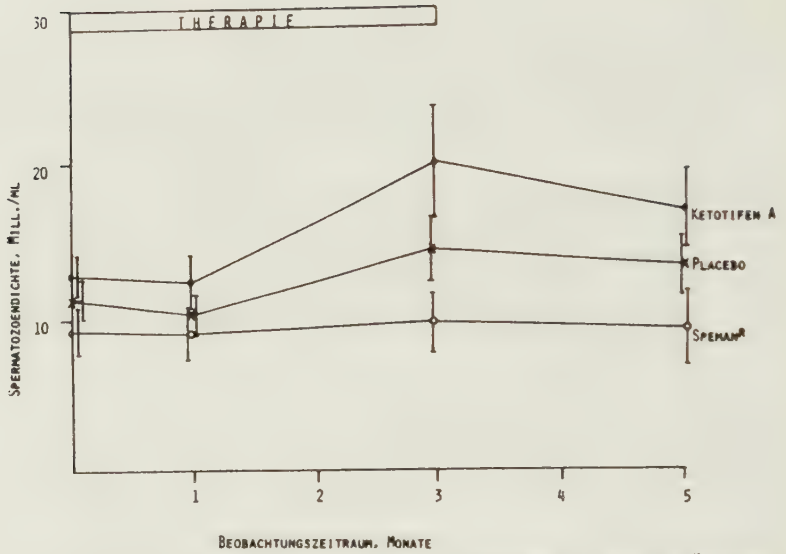


Abb. 1. Spermatozoendichte

EINGEZEICHNET IST JENEILS DER MITTELWERT
UND DER MITTLERE FEHLER DES MITTELWERTES

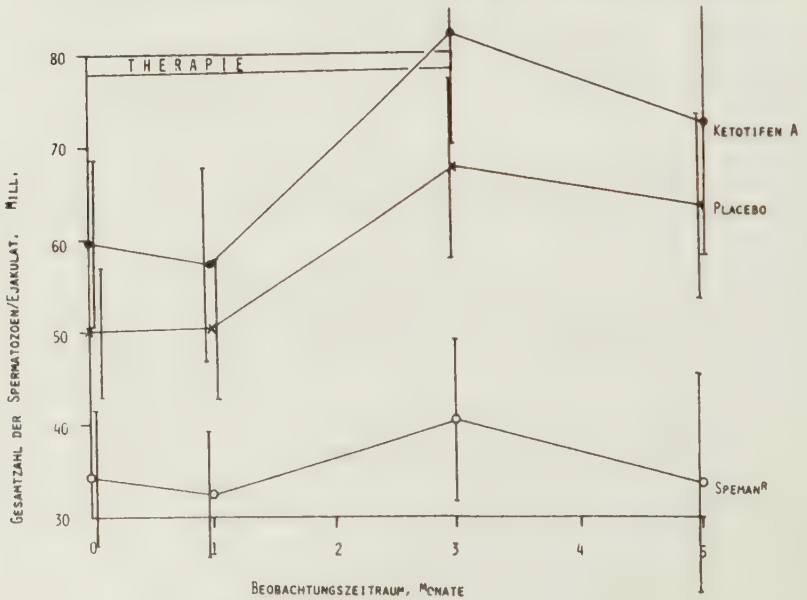


Abb. 2. Gesamtzahl der Spermatozoen/Ejakulat

4.2 GLOBALMOTILITÄT

Eine herabgesetzte Globalmotilität war in allen Gruppen die Ausgangssituation.

Placebo:

Nach einem auffallenden Rückgang während des ersten Therapie-monats, stieg die Globalmotilität am Ende der Behandlung um 9,3 % ($p > 0,10$). Dieses Niveau war auch noch 2 Monate nach Therapieende zu erkennen (Abb. 3, Tab. 11,30).

Spemann R:

Hier war schon nach dem ersten Monat Behandlung das Niveau erreicht, das auch nach der Therapie sich nicht zurückbildete. Steigerung zum Therapieende nach 3 Monaten: 8,9 % ($p > 0,10$), (Abb. 3, Tab. 12,30).

Ketotifen A:

In dieser Gruppe ging die Motilität stark zurück, sie erholte sich etwas nach der Therapie, das Ausgangsniveau wurde allerdings nicht mehr erreicht. Rückgang nach 3 Therapiemonaten: 17,0 %, ($p < 0,025$), (Abb. 3, Tab. 13,30).

Ketotifen B:

Nach drei Monaten war die Globalmotilität um 9,3 % ($p > 0,05$) gestiegen. Nach Therapieende ging die Motilität etwas zurück, allerdings nicht unter das Ausgangsniveau (Abb. 3, Tab. 14,30).

Eine signifikante Steigerung der Globalmotilität bis in Bereiche der Normkinese war in keiner Gruppe zu beobachten.

4.3 PROGRESSIVMOTILITÄT

Wie auch die Globalmotilität war auch die Progressivmotilität in allen Gruppen stark herabgesetzt, während der Therapie wurden in keiner Gruppe Normalwerte erreicht.

Placebo:

Nach einem starken Rückgang der Progressivmotilität (36,1 %, $P > 0,01$) im Laufe des ersten Therapiemonats, stieg sie zum Ende der Therapie um 8,3 % ($p > 0,30$) gegenüber dem Ausgangswert. Dieses Niveau änderte sich kaum nach der Therapie, (Abb. 4, Tab. 15,30).

Speman^R:

Bei dieser Gruppe verläuft der Anstieg der Progressivmotilität nahezu parallel zur Globalmotilität: Nach einem stärkeren Anstieg zu Beginn der Therapie wurde ein Niveau erreicht, das sich auch nach Beendigung der Therapie nicht zurückbildete. Der Anstieg zum Ende der Therapie betrug 41,6 % ($p < 0,05$), (Abb. 4, Tab. 16,30).

Ketotifen A:

Auffallend ist wiederum die Parallellität zur Globalmotilität: Ein starker anfänglicher Rückgang, der sich erst nach Therapieende wieder erholte. Der Rückgang nach dreimonatiger Therapie betrug 20,4 %, ($p > 0,10$), (Abb. 4, Tab. 17,30).

Ketotifen B:

Die Kurve in Abb. 4 verläuft nahezu parallel zur Kurve der Speman^R-Gruppe. Nach dreimonatiger Therapie war ein Anstieg um 31,6 % ($p < 0,05$) zu verzeichnen, (Abb. 4, Tab. 18,30).

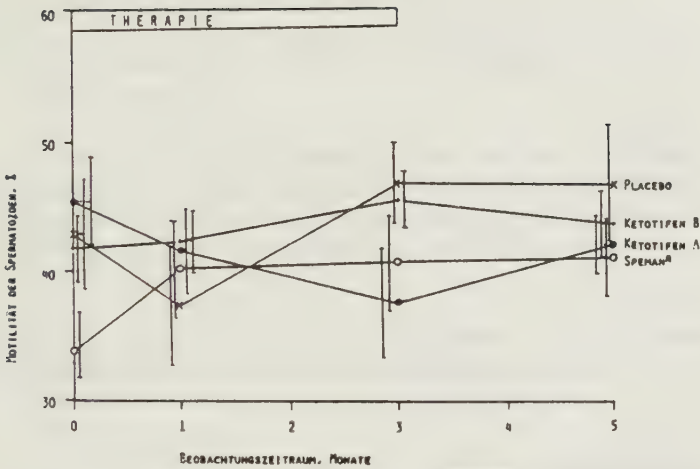


Abb. 3. Motilität der Spermatozoen

Eingezeichnet ist jeweils der Mittelwert
und der mittlere Fehler des Mittelwertes

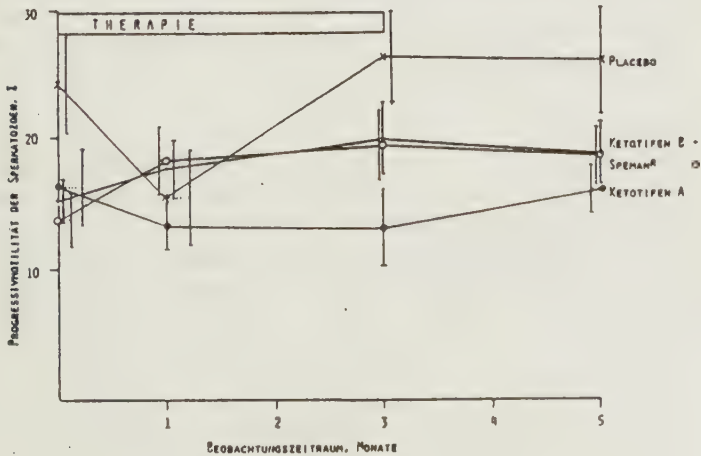


Abb. 4. Progressivmotilität der Spermatozoen

4.4 DICHTe BEWEGLICHER SPERMATOZOEN

Auch wenn bis zum Ende der Therapie nach 3 Monaten zum Teil beachtliche Steigerungsraten erzielt wurden, so konnten doch in keiner Gruppe Normalwerte erreicht werden.

Placebo:

Nach einem Rückgang im Lauf des ersten Therapiemonats, stieg die Dichte beweglicher Spermatozoen zum Ende der Therapie um 34,0 % ($p > 0,05$). Nach 5 Monaten war der Wert noch immer über dem Ausgangswert. (Abb. 5, Tab. 19,31)

SpemanR:

Hier waren nur geringfügige Steigerungen zu erkennen. Nach 3 Monaten Therapie betrug die Steigerungsrate 13,2 % ($p > 0,25$), (Abb. 5, Tab. 20,31).

Ketotifen A:

Nach einem leichten Rückgang der Dichte beweglicher Spermatozoen im ersten Monat, war im Lauf der Therapie nach 3 Monaten eine Steigerung um 47,5 % ($p > 0,05$) zu erkennen. Der Rückgang nach der Behandlung führte nicht zum Ausgangsniveau zurück. (Abb. 5, Tab. 21,31)

Ketotifen B:

Die Kurve verläuft parallel zur Kurve der Gesamtspermatozoendichte: Ein geringer Rückgang der Dichte zu Beginn der Behandlung, anschließend ein Anstieg um 52,7 % ($p < 0,01$) im Vergleich mit dem Ausgangswert. Nach 5 Monaten wieder ein leichter Rückgang, der allerdings nicht auf das Ausgangsniveau zurückführte. (Abb. 7, Tab. 25,31).

4.5 DICHTe PROGRESSIV BEWEGLICHER SPERMATOZOEN

Nach dreimonatiger Therapie ergaben sich folgende Steigerungen:

<u>Placebo:</u>	40,0 %, $p > 0,10$	(Abb. 6, Tab. 22,31)
<u>Speman:</u>	42,9 %, $p > 0,10$	(Abb. 6, Tab. 23,31)
<u>Ketotifen A:</u>	60,0 %, $p > 0,10$	(Abb. 6, Tab. 24,31)
<u>Ketotifen B:</u>	49,0 %, $p < 0,01$	(Abb. 7, Tab. 26,31)

Nach dem ersten Monat Therapie ging die Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen in der Placebo- und der Ketotifen-A-Gruppe zurück, während sie bei der Speman- und der Ketotifen-B-Gruppe ein leichter Anstieg zu beobachten war.

5 Monate nach Behandlungsbeginn waren die Werte in allen Gruppen gegenüber den Werten am Ende der Behandlung erniedrigt, jedoch noch höher als vor Behandlungsbeginn.

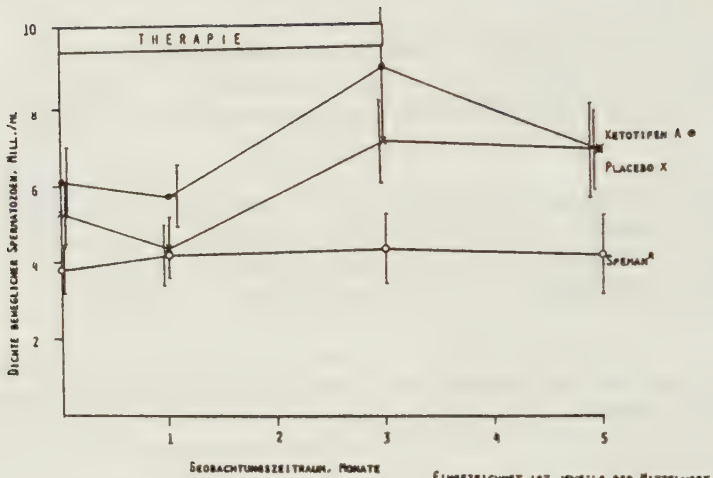


Abb. 5. Dichte beweglicher Spermatozoen

Einzeichnet ist jeweils der Mittelwert
und der mittlere Fehler des Mittelwertes

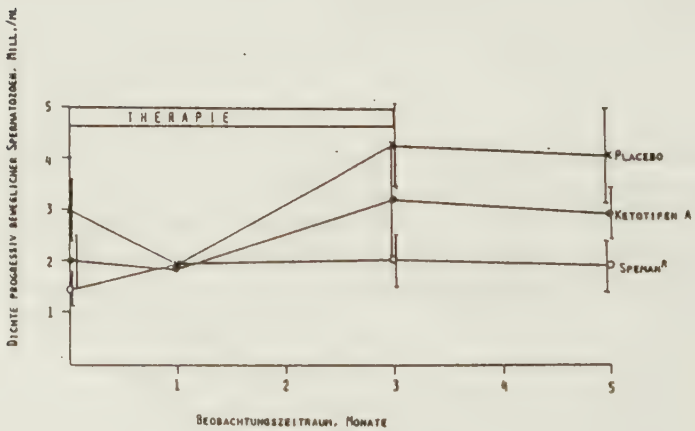


Abb. 6. Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen

Die Varianzanalysen (Tab. 32 und 33) lassen zwischen der Speman^R- und der Placebogruppe keine Unterschiede erkennen, was sowohl die Gesamtzahl der Spermatozoen, als auch die Dichte, Motilität und Progressivmotilität betrifft. Bei Speman^R ist also von einer Placebo-Wirkung auszugehen.

Auch bei dem Vergleich des Placebos mit der Gruppe Ketotifen A (Oligozoospermie) lassen sich keine Unterschiede bei den Varianzanalysen feststellen. Allerdings lassen die höheren Signifikanzniveaus bei der Dichte und der Gesamtzahl der Spermatozoen den Schluß zu, daß Ketotifen die Proliferationsrate bei der Spermatogenese steigert.

Bestätigt wird diese Steigerung noch durch den Anstieg der Spermatozoendichte unter Ketotifentherapie in Gruppe B, wo eine Asthenozoospermie bestand (Tab. 6,30, Abb. 7).

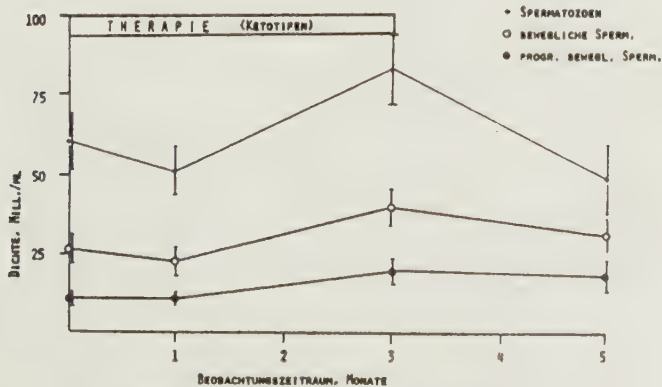


Abb. 7. Spermatozoendichte und Dichte beweglicher und progressiv beweglicher Spermatozoen bei Asthenozoospermie (Gruppe IV).

4.6 MORPHOLOGIE

Der Anteil normal konfigurierter Spermatozoen konnte für die Gruppen II, III und IV bestimmt werden. Die Abb. 8 zeigt die Bewegungen im Einzelnen, Speman^R hat keinen signifikanten Einfluß auf die Spermatozoenmorphologie (Abb. 8, Tab. 27, 31).

Ketotifen scheint die Morphologie negativ zu beeinflussen, in Gruppe III sind Schwankungen um den Ausgangswert von 44,2 % zwischen 39,2 % und 49,9% zu erkennen (Abb. 8, Tab. 28, 31).

In Gruppe IV ist eine negative Tendenz zu erkennen. Das Signifikanzniveau liegt unter 0,01 (Abb. 8, Tab. 29, 31).

4.7 SCHWANGERSCHAFTSRATEN

In einem Zeitraum von einem Jahr nach Beginn der Therapie wurden Schwangerschaftsraten erzielt, die im Bereich der spontanen Konzeptionsrate zwischen 10 und 20 % und der für ein Placebo ermittelten Rate von 15 % liegen.

Die Werte im Einzelnen:

	Patienten	Antworten	Schwanger- schaften	Schw.-Raten
Ketotifen A	17	11	1	9,1 %
Ketotifen B	22	15	3	20,0 %
Speman ^R	19	13	2	15,4 %

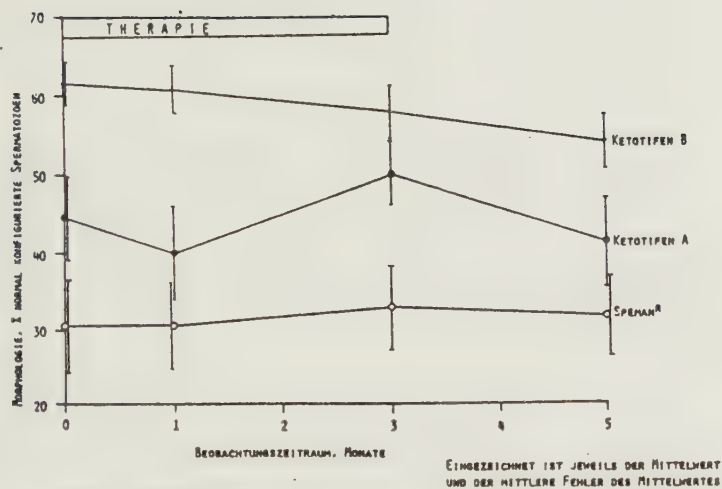


Abb. 8. Morphologie

5. DISKUSSION

Ketotifen (Zaditen^R)

Der theoretische Ansatz zur Therapie idiopathischer männlicher Infertilität mit einem Mastzellblocker fußt auf dem Nachweis vermehrt vorkommender Mastzellen in den Hoden subfertiler Männer.

Maseki und Mitarbeiter (18) wiesen ein vermehrtes Vorkommen der Mastzellen in einer Studie mit Hodenbiopsien von 70 Patienten mit idiopathischer Infertilität nach. Es handelt sich um eine Mastzellvermehrung mit gesteigerter Sekretionstätigkeit. Es ist nicht gelungen, zu entscheiden, ob diese Mastzellvermehrung Ursache oder Folge der Fertilitätsstörung ist.

Auch die Untersuchungen der "Düsseldorfer morphologischen Arbeitsgruppe Biologie und Klinik der Reproduktion" haben bei einer Reihe von Testeschäden eine vergrößerte Mastzellenzahl ergeben (9). Die vergrößerte Mastzellenzahl ist mit einer verringerten ATPase-Aktivität der Fibroblastenschicht des Bindegewebes und mit einer Verdickung und/oder Spaltung der Basallamina semenproduzierenden Gewebes verbunden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Mastzellenzunahme und einer Dysfunktion der Blut-Hoden-Schranke hin (3).

Die Düsseldorfer Gruppe benutzt bei unspezifischen Orchitiden meist die Kininogenase Kallikrein als Funktionstest. Bei unspezifischen Entzündungen verschlechtern sich die Spermabefunde, insbesondere die Motilität, während des 5-6 wöchigen Tests. Da die Degranulierung der Mastzellen durch Ketotifen verhindert werden soll, wurde in derartigen Fällen mit Ketotifen behandelt, wobei in einigen Fällen eine eindeutige Besserung erreicht wurde (8).

Die folgende Tabelle 2 verdeutlicht dies an einem Beispiel (9):

Tabelle 2: Patient MÜ.K.: Kallikrein als Funktionstest und Therapie mit Ketotifen (aus 10).

		Ausgangsbefund	Kallikrein 6 Wochen	Ketotifen 3 Monate
Spermatozoenzahl (Mill./ml)	1,5		0,5	10,5
Spermatiden (%)	xx ^x		xx	23
Spermatocyten (%)	--		(x)	--
Motilität (%)	40 (Raumgewinn)		vereinzelt träge	55 (progressiv)
Normale Morphologie (%)	vereinzelt		vereinzelt	44

x: xx = wenige, nicht in % anzugeben.

Speman^R:

Jayatilak und Mitarbeiter (12) zeigen in einer Studie des "Institute for Research in Reproduction", Parel, Bombay, daß Speman^R eine signifikante Zunahme der Spermatozoenkonzentration und -motilität bewirkt. Einen Effekt auf die Serumspiegel von FSH, LH und Prolaktin konnte nicht nachgewiesen werden. Bei 50% der Patienten konnte eine Verbesserung der Prostatafunktion anhand der Maltaseaktivität und des Zitronensäuregehalts nachgewiesen werden. Daraus ist auf eine androgenartige Wirkung von Speman^R zu schließen, die aber keinen Einfluß auf das Hormonsystem von Hypophyse und Gonaden hat (12).

In einer Studie mit 40 Patienten mit Oligozoospermie zeigt Pardanani und Mitarbeiter (19) bei 27 Patienten (67,5%) eine markante Verbesserung und bei weiteren 9 Patienten (22,5 %) eine mäßige Verbesserung der Spermaparameter. Bei 4 Patienten (10 %) zeigte sich keine Verbesserung. In den meisten Fällen begann die Verbesserung der Parameter 2 Monate nach Behandlungsbeginn und hielt in 6 Fällen 4 Monate, in 4 Fällen 5 Monate und in 2 Fällen 6 Monate an, Nebenwirkungen wurden bei einer Dosierung von 3 x 2 Tabletten Speman^R täglich über 3 Monate nicht beobachtet (19).

Bei einer Untersuchung von Talaulikar und Nagarseker (28) ergab sich bei 7 Patienten mit Azoospermie nur in einem Fall eine Besserung der Werte von Spermatozoenzahl und -beweglichkeit. Bei weiteren 22 Patienten mit Oligozoospermie (1 - 20 Mill./ml) zeigte sich in 18 Fällen eine Verbesserung der Zahl und in 12 Fällen der Beweglichkeit. Bei 13 Patienten (>20 Mill./ml) ergab sich zwar bei 12 Patienten eine Motilitätssteigerung, aber nur bei 6 Patienten eine Zunahme der Spermatozoenzahl (28).

Außerdem steigert Speman^R die kontraktile Wirkung von Adrenalin auf die Samenblase (30).

Oligozoospermie:

Ketotifen steigert zwar die Dichte und die Gesamtzahl der Spermatozoen, jedoch nimmt die Motilitätsrate und die Progressivmotilitätsrate im Lauf der dreimonatigen Therapie ab. Dies deutet auf eine gesteigerte Proliferationsrate hin, wobei die Qualität der Spermatozoen eher negativ beeinflusst wird.

Speman^R steigert zwar in geringem Umfang die Motilitäts- und Progressivmotilitätsraten, jedoch werden keine Normalwerte erreicht. Die Spermatozoendichte und die Gesamtzahl der Spermatozoen werden nicht signifikant beeinflusst. Die Untersuchungsergebnisse von Jayatilak (12), Pardanani (19) und Talaulikar (28) konnten nicht bestätigt werden.

Um die Ergebnisse von Ketotifen und Speman^R bewerten zu können, wurden sie Ergebnissen von Studien mit Kallikrein, Tamoxifen und HMG/HCG gegenübergestellt (22), Abb. 9 - 12.

Das Ergebnis dieser Gegenüberstellung ist allerdings mit Vorsicht zu betrachten, da nur Crossoverbehandlungen exakte Informationen zur Vergleichbarkeit der Medikamente liefern können. Die verschiedenen Patientengruppen wurden jedoch unter denselben klinischen und laboranalytischen Bedingungen behandelt. Zur Auswertung kamen nur Patienten mit idiopathischer normogonadotroper Oligozoospermie mit Spermatozoendichten unter 20 Mill./ml. Die Abb. 9 zeigt die Veränderungen der Gesamtspermatozoenzahlen. Kallikrein und Tamoxifen bewirken gute Verbesserungen, HMG/HCG, Ketotifen und das Placebo sind weniger wirksam. Bei der Motilität ist HMG/HCG wirksamer als Kallikrein, Tamoxifen und Speman^R, jedoch wurden bei Speman^R keine Normwerte erreicht (Tab. 12). Das Placebo zeigt keine Wirkung, während Ketotifen einen Rückgang der Motilität bewirkt (Abb. 10).

Die Progressivmotilität wird von Kallikrein mehr als von Speman^R verbessert. Wie bei der Gesamtmotilität wird auch hier bei Ketotifen ein Rückgang verzeichnet (Abb. 11).

Abb. 12 zeigt die Schwangerschaftsraten, die innerhalb eines Jahres nach Behandlungsbeginn erzielt wurden. Die Schwangerschaftsraten von Ketotifen und Speman^R liegen im Bereich der spontanen Konzeptionsrate zwischen 10 und 20 %.

Die zur Zeit wirksamsten Medikamente zur Behandlung der idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie bleiben nach wie vor Kallikrein, Tamoxifen und in einigen Fällen auch HMG/HCG.

Asthenozoospermie:

Bei Asthenozoospermie werden zwar die Motilität und die Progressivmotilität gesteigert, Normalwerte jedoch durch die Behandlung mit Ketotifen nicht erreicht.

Der Abfall des Anteils normal konfigurierter Spermatozoen in Verbindung mit der Steigerung der Dichte und der Gesamtzahl der Spermatozoen deutet auf eine unspezifische Steigerung der Proliferation durch Ketotifen hin.

Da auch die Schwangerschaftsrate, die in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach Behandlungsbeginn erzielt wurde, sich kaum von der spontanen Konzeptionsrate unterscheidet, kann eine Therapie der Asthenozoospermie mit Ketotifen nicht empfohlen werden.

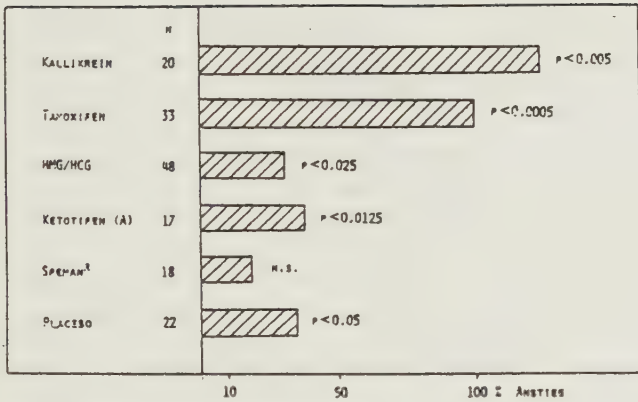


Abb. 9 VERÄNDERUNGEN DER GESAMTSPERATOZOENZAHLEN

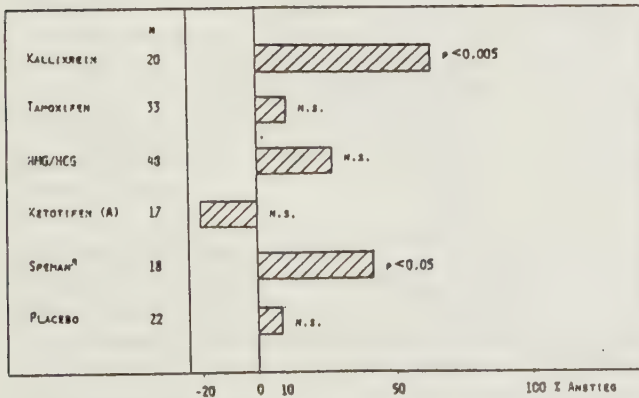


Abb. 10 VERÄNDERUNGEN DER MOTILITÄT

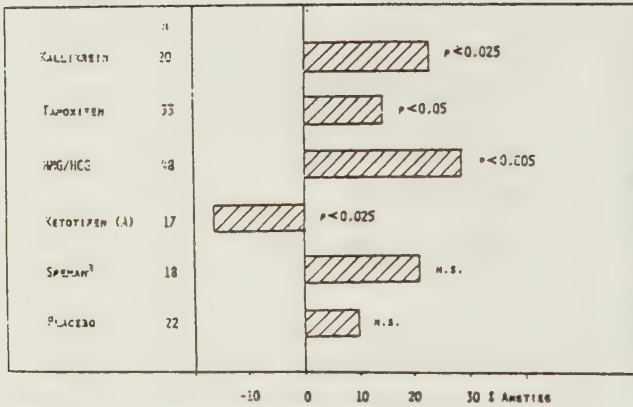


Abb. 11 VERÄNDERUNGEN DER PROGRESSIVMOTILITÄT

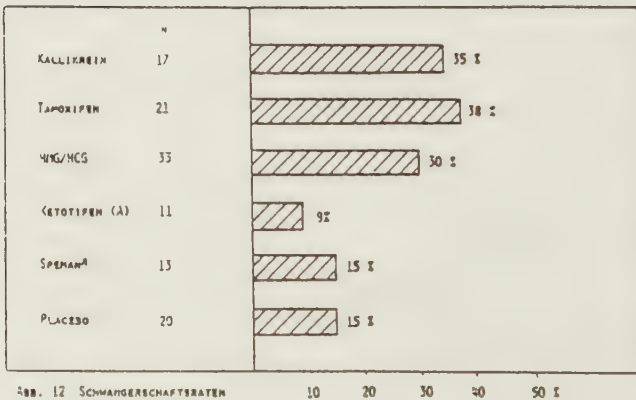


Abb. 12 SCHWANGERSCHAFTSRATEN

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven Studie wurden 80 Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch einer statistischen Analyse unterzogen. Bei 58 Patienten wurde eine Oligozoospermie und bei 22 Patienten eine Asthenozoospermie diagnostiziert. Die Patienten mit Oligozoospermie wurden mit Ketotifen, Speman^R oder einem Placebo behandelt. Die Patienten mit Asthenozoospermie wurden ausschließlich einer Monotherapie mit Ketotifen unterzogen.

Folgende Ergebnisse konnten erhoben werden:

Bei der Oligozoospermie war eine leichte Verbesserung der Dichte und der Gesamtzahl der Spermatozoen unter der Therapie mit Speman^R und Ketotifen zu erkennen. Die statistischen Analysen zeigten, daß die Wirkung von Speman^R zum Teil auf einem Placeboeffekt beruht.

Global- und Progressivmotilität der Spermatozoen wurden unter Ketotifentherapie gesenkt, während unter der Behandlung mit Speman^R eine Erhöhung dieser Parameter beobachtet wurde. Eine signifikante Änderung des prozentualen Anteils normal konfigurierter Spermatozoen war weder unter Speman^R-, noch unter Ketotifentherapie bei Oligozoospermie zu erkennen. Die Schwangerschaftsraten konnten bei keiner der beschriebenen Therapieformen über die spontane Konzeptionsrate hinaus erhöht werden.

Bei der Asthenozoospermie war eine Steigerung von Global- und Progressivmotilität unter Ketotifentherapie zu erkennen. Auch die Dichte und die Gesamtzahl der Spermatozoen stieg bemerkenswerterweise an. Dies weist darauf hin, daß durch Ketotifengabe eine Begünstigung der Spermatogenese möglich ist. Die gesteigerte Proliferationsrate geht mit einer Senkung des prozentualen Anteils normal konfigurierter Spermatozoen einher.

Im Gegensatz dazu lag die Konzeptionsrate nicht über der spontanen Konzeptionsrate, was der medizinischen Wirksamkeit der Ketotifentherapie bei Asthenozoospermie entgegensteht.

7. TABELLEN

Erläuterungen zu den Tabellen:

Tabellen 3 - 29:

Gruppe I (Placebo): Bei den Patienten Nr. 9, 11, 15, 17 und 20 erfolgte keine Untersuchung nach 5 Monaten.

Gruppe II (Speman^R): Bei Patient Nr. 10 erfolgte keine Untersuchung 1 Monat nach Behandlungsbeginn, bei Patient Nr. 2 keine Untersuchung nach 3 Monaten.

Diese Patienten wurden bei entsprechenden Vergleichen nicht berücksichtigt.

TABELLE 3 Placebo-Gruppe, Spermatozoendichte (Mill./ml).

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. E.	20,0	17,0	18,0	
2	S. A.	8,0	12,0	6,0	14,0
3	W. A.	17,5	6,0	4,0	5,0
4	M. M.	5,5	4,0	4,0	6,0
5	K. D.	3,0	17,0	15,0	27,0
6	R. G.	13,5	16,0	12,0	14,0
7	R. K.	7,5	8,0	10,0	8,0
8	H. J.	5,0	6,0	30,0	11,0
9	R. A.	9,5	7,0	12,0	
10	G. St.	14,0	11,0	12,0	29,0
11	M. S.	11,5	6,0	20,0	
12	N. H.	4,5	3,0	8,0	24,0
13	Ü. T.	8,5	5,0	10,0	9,0
14	M. A.	14,0	19,0	13,0	17,0
15	E. W.	19,5	18,0	45,0	
16	U. S.	2,5	1,0	9,0	14,0
17	E. C.	18,0	18,0	11,0	
18	G. S.	16,0	6,0	15,0	14,0
19	G. W.	19,0	12,0	8,0	10,0
20	B. S.	18,5	19,0	23,0	
21	Sch. J.	12,0	15,0	30,0	11,0
22	F. A.	4,0	2,0	7,0	1,0
Mittelwert		11,1	10,4	14,6	13,4
Standardabweichung		$\pm 6,1$	$\pm 6,1$	$\pm 9,9$	$\pm 7,8$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 1,3$	$\pm 1,3$	$\pm 2,1$	$\pm 1,9$

TABELLE 4 Speman^R-Gruppe, Spermatozoendichte (Mill./ml).

Patient	Initialen	Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	18,0	3,1	7,8	6,2
2	E. G.	3,1	0,5		3,1
3	H. L.	11,2	6,2	6,2	10,9
4	H. N.	8,6	9,4	10,9	4,5
5	S. D.	16,6	9,4	15,6	12,4
6	J. M.	11,7	12,4	2,5	1,6
7	G. S.	10,2	21,8	26,5	14,0
8	A. W.	12,5	17,2	21,8	39,0
9	L. H.	19,4	12,4	15,6	12,4
10	G. E.	1,1		6,2	3,2
11	H. W.	1,6	3,1	1,0	4,7
12	W. Z.	11,9	7,8	3,1	6,2
13	F. H.	13,3	18,1	3,1	10,9
14	M. F.	4,4	9,4	7,8	6,2
15	H. H.	2,4	1,5	3,1	1,5
16	M. H.	1,1	0,5	2,0	1,5
17	R. B.	7,8	18,7	19,5	29,6
18	J. W.	0,9	1,0	1,6	0,5
19	G. F.	18,7	18,7	20,3	6,2
Mittelwert		9,2	9,5	9,7	9,2
Standardabweichung		$\pm 6,3$	$\pm 7,1$	$\pm 8,1$	$\pm 9,9$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 1,5$	$\pm 1,7$	$\pm 1,9$	$\pm 2,3$

TABELLE 5 Ketotifen-Gruppe A, Spermatozoendichte (Mill./ml)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	12,5	9,4	12,4	13,2
2	H. W.	9,8	4,7	24,8	20,3
3	S. D.	18,5	12,4	17,2	14,0
4	A. K.	4,3	6,0	7,8	3,1
5	J. R.	14,8	15,6	23,9	10,9
6	R. M.	15,9	26,5	14,0	17,9
7	S. H.	4,7	8,9	8,9	6,2
8	H. H.	5,5	3,1	10,9	9,4
9	R. H.	8,1	4,7	9,4	4,7
10	W. S.	8,6	7,8	6,2	32,8
11	P. A.	15,6	12,4	23,4	40,6
12	K. Z.	11,3	9,4	7,8	4,7
13	P. W.	17,2	20,3	26,5	20,3
14	M. H.	16,0	21,8	64,0	29,6
15	R. K.	13,0	13,0	20,3	18,7
16	A. A.	21,1	21,8	21,8	21,8
17	R. Z.	21,8	14,0	43,8	18,7
Mittelwert		12,9	12,5	20,2	16,9
Standardabweichung		$\pm 5,5$	$\pm 6,8$	$\pm 14,8$	$\pm 10,5$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 1,3$	$\pm 1,7$	$\pm 3,6$	$\pm 2,5$

TABELLE 6 Ketotifen-Gruppe B, Spermatozoendichte (Mill./ml)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	G. K.	26,1	27,1	29,6	51,5
2	J. S.	133,3	120,1	165,4	181,0
3	G. T.	60,9	29,6	74,9	29,6
4	M. H.	31,2	51,5	99,8	42,1
5	F. K.	42,1	9,4	96,7	3,1
6	K. B.	29,6	34,4	103,0	35,9
7	U. Sch.	34,2	8,5	36,5	21,8
8	L. K.	46,2	6,2	29,6	24,8
9	R. R.	132,6	98,3	70,2	110,3
10	H. B.	23,8	21,8	84,7	67,1
11	L. S.	75,5	85,8	126,4	187,2
12	F. M.	135,8	82,7	120,1	143,5
13	L. W.	117,4	115,4	138,8	101,4
14	O. V.	25,8	43,6	18,7	54,6
15	G. C.	23,3	31,2	70,2	62,4
16	D. K.	32,8	43,4	49,6	106,1
17	K. S.	85,7	39,0	226,2	96,7
18	R. S.	101,2	74,9	62,4	70,2
19	W. M.	72,6	70,5	71,8	45,2
20	T. Q.	47,6	90,5	117,0	59,8
21	G. H.	22,6	22,6	20,3	24,8
22	B. W.	23,4	18,7	21,8	12,4
Mittelwert		60,2	50,7	83,4	69,6
Standardabweichung		$\pm 40,2$	$\pm 35,4$	$\pm 52,3$	$\pm 51,3$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 8,6$	$\pm 7,5$	$\pm 11,1$	$\pm 10,9$

TABELLE 7 Placebo-Gruppe, Gesamtzahl der Spermatozoen
(Mill.)/Ejakulat

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. E.	102,8	136,0	162,0	
2	S. A.	52,2	45,6	31,2	71,4
3	W. A.	81,5	42,0	31,2	23,0
4	M. M.	22,2	17,6	15,2	27,6
5	K. D.	11,8	81,6	60,0	124,2
6	R. G.	81,9	112,0	52,8	61,6
7	R. K.	32,1	19,2	50,0	24,8
8	H. J.	22,5	21,6	102,0	41,8
9	R. A.	25,5	47,6	60,0	
10	G. St.	53,2	55,0	48,0	145,0
11	M. S.	63,8	30,0	226,3	
12	N. H.	12,0	9,0	18,4	38,4
13	Ü. T.	29,2	17,0	50,0	36,0
14	M. A.	70,2	85,5	57,2	91,8
15	E. W.	37,0	43,2	90,0	
16	U. S.	14,1	6,2	64,8	98,0
17	E. C.	47,9	64,8	33,0	
18	G. S.	83,0	42,0	84,0	67,2
19	G. W.	133,0	90,0	65,6	99,0
20	B. S.	27,3	38,0	46,0	
21	Sch. J.	74,1	96,0	186,0	61,6
22	F. A.	25,5	12,0	35,0	5,7
Mittelwert		50,1	50,5	67,7	63,6
Standardabweichung		$\pm 32,6$	$\pm 35,9$	$\pm 45,4$	$\pm 39,4$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 7,0$	$\pm 7,7$	$\pm 9,7$	$\pm 9,9$

TABELLE 8 Speman^R-Gruppe, Gesamtzahl der Spermatozoen
(Mill.)/Ejakulat

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	17,7	4,6	13,3	9,3
2	E. G.	7,8	1,0		12,5
3	H. L.	47,9	23,5	19,8	39,2
4	H. N.	18,3	24,4	27,2	13,1
5	S. D.	100,5	35,7	85,8	85,6
6	J. M.	28,8	40,9	6,5	4,5
7	G. S.	37,0	74,1	106,0	53,2
8	A. W.	60,2	72,4	87,2	222,3
9	L. H.	103,9	71,9	99,8	49,7
10	G. E.	1,2		51,5	7,5
11	H. W.	9,4	18,7	4,8	9,4
12	W. Z.	37,3	29,6	11,5	24,8
13	F. H.	66,7	91,9	15,8	54,5
14	M. F.	10,6	26,3	23,4	18,6
15	H. H.	4,2	4,1	6,2	3,7
16	M. H.	3,5	1,0	7,0	4,5
17	R. B.	31,2	39,3	76,1	12,5
18	J. W.	2,2	1,2	7,2	1,8
19	G. F.	62,0	22,4	79,2	11,2
Mittelwert		34,2	32,4	40,5	33,6
Standardabweichung		$\pm 31,9$	$\pm 28,2$	$\pm 37,5$	$\pm 51,1$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 7,3$	$\pm 6,6$	$\pm 8,8$	$\pm 11,7$

TABELLE 9 Ketotifen-Gruppe A, Gesamtzahl der Spermatozoen

(Mill.)/Ejakulat

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	31,1	24,4	29,8	25,8
2	H. W.	53,3	31,5	181,0	60,9
3	S. D.	111,1	76,9	92,9	82,6
4	A. K.	14,4	13,2	23,4	10,9
5	J. R.	79,3	74,8	90,8	59,9
6	R. M.	64,8	95,4	67,2	57,3
7	S. H.	33,2	54,4	54,4	37,2
8	H. H.	18,7	9,4	34,8	26,3
9	R. H.	64,3	47,9	112,8	93,7
10	W. S.	20,3	18,7	12,4	72,1
11	P. A.	107,1	74,4	128,7	257,8
12	K. Z.	41,6	35,7	30,4	18,3
13	P. W.	46,5	40,6	74,2	93,3
14	M. H.	62,0	143,9	147,2	82,8
15	R. K.	34,2	34,2	64,9	74,8
16	A. A.	150,1	161,3	139,5	152,6
17	R. Z.	80,7	39,4	109,0	29,9
Mittelwert		59,6	57,4	82,0	72,7
Standardabweichung		$\pm 37,0$	$\pm 43,2$	$\pm 49,1$	$\pm 59,4$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 9,0$	$\pm 10,5$	$\pm 11,9$	$\pm 14,4$

TABELLE 10 Ketotifen-Gruppe B. Gesamtzahl der Spermatozoen
(Mill.)/Ejakulat

Patient	Initialen	Spermatogramm Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	G. K.	197,5	140,9	162,3	258,0
2	J. S.	397,4	384,3	628,5	705,9
3	G. T.	285,2	115,4	329,7	118,4
4	M. H.	121,4	175,1	273,4	184,8
5	F. K.	75,8	7,5	193,4	5,6
6	K. B.	39,9	41,2	154,5	32,3
7	U. Sch.	141,9	44,2	146,0	93,7
8	L. K.	170,4	16,1	159,8	119,0
9	R. R.	572,3	403,0	315,9	474,3
10	H. B.	44,9	37,0	152,5	120,7
11	L. S.	303,1	343,2	417,2	599,0
12	F. M.	563,8	355,6	420,4	401,8
13	L. W.	393,2	357,7	527,4	263,6
14	O. V.	128,1	252,9	101,0	283,9
15	G. C.	92,0	93,6	245,7	249,6
16	D. K.	95,5	130,7	119,0	403,2
17	K. S.	385,7	206,7	995,2	386,8
18	R. S.	206,8	209,7	112,3	196,6
19	W. M.	507,4	507,6	402,1	361,6
20	T. Q.	259,5	561,1	702,0	29,3
21	G. H.	93,0	73,9	77,1	111,6
22	B. W.	104,0	35,5	61,0	49,6
Mittelwert		235,4	204,2	304,4	247,7
Standardabweichung		±168,2	±167,6	±236,9	±189,8
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		±35,9	±35,7	±50,5	±40,5

TABELLE 11 Placebo-Gruppe, Motilität der Spermatozoen (%)
(Mill.)/Ejakulat

Patient	Spermatogramm	Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
Nr.	Initialen				
1	B. E.	50	30	50	
2	S. A.	50	40	50	60
3	W. A.	25	10	20	50
4	M. M.	36	40	30	30
5	K. D.	6,5	25	50	50
6	R. G.	47,5	8	60	40
7	R. K.	25	40	30	20
8	H. J.	32,5	40	50	50
9	R. A.	50	30	50	
10	G. St.	55	70	40	60
11	M. S.	50	50	70	
12	N. H.	30	10	60	40
13	Ö. T.	15	40	30	60
14	M. A.	70	70	60	60
15	E. W.	4	5	30	
16	U. S.	50	20	50	60
17	E. C.	65	60	60	
18	G. S.	70	80	50	60
19	G. W.	50	40	50	30
20	B. S.	50	50	50	
21	Sch. J.	80	60	70	70
22	F. A.	30	5	20	5
Mittelwert		42,8	37,4	46,8	46,8
Standardabweichung		± 20,2	± 22,2	± 14,6	± 17,8
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		± 4,3	± 4,7	± 3,1	± 4,4

TABELLE 12 Speman^R-Gruppe, Motilität der Spermatozoen (%)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	45	40	50	40
2	E. G.	7,5	5		10
3	H. L.	35	50	30	50
4	H. N.	21	40	40	40
5	S. D.	47,5	40	50	50
6	J. M.	47,5	50	8	4
7	G. S.	50	50	50	50
8	A. W.	30	30	40	40
9	L. H.	25	40	40	40
10	G. E.	23		50	50
11	H. W.	22	60	11	50
12	W. Z.	45	10	15	40
13	F. H.	50	50	60	50
14	M. F.	47,5	50	40	50
15	H. H.	40	40	50	50
16	M. H.	27	58	43	30
17	R. B.	30	30	50	50
18	J. W.	10,5	20	66	33
19	G. F.	40	60	40	50
Mittelwert		33,7	40,2	40,7	40,9
Standardabweichung		±13,4	±16,0	±15,8	±13,6
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		± 3,1	± 3,8	± 3,7	± 3,1

TABELLE 13 Ketotifen-Gruppe A, Motilität der Spermatozoen (%)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	65	40	60	45
2	H. W.	55	50	50	50
3	S. D.	55	50	50	65
4	A. K.	23,8	10	30	30
5	J. R.	50	50	40	40
6	R. M.	52,5	35	50	40
7	S. H.	55	60	60	50
8	H. H.	22,5	40	40	40
9	R. H.	52,5	50	50	40
10	W. S.	25	20	2	30
11	P. A.	50	50	30	45
12	K. Z.	27,5	35	15	50
13	P. W.	65	50	40	50
14	M. H.	34,5	25	40	20
15	R. K.	47,5	47,5	40	40
16	A. A.	40	60	2	25
17	R. Z.	50	40	40	50
Mittelwert		45,3	41,9	37,6	41,8
Standardabweichung		$\pm 13,9$	$\pm 13,6$	$\pm 17,4$	$\pm 11,0$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 3,4$	$\pm 3,3$	$\pm 4,2$	$\pm 2,7$

TABELLE 14 Ketotifen-Gruppe B, Motilität der Spermatozoen (%)

Patient		Spermatogramm			
Nr.	Initialen	Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	G. K.	50	50	40	60
2	J. S.	42,5	50	60	40
3	G. T.	45	50	55	55
4	M. H.	55	40	60	50
5	F. K.	17,5	30	40	30
6	K. B.	45	50	50	30
7	U. Sch.	10	20	20	20
8	L. K.	42,5	50	50	50
9	R. R.	40	35	50	40
10	H. B.	45	40	40	30
11	L. S.	40	50	50	35
12	F. M.	50	65	50	60
13	L. W.	55	50	40	40
14	O. V.	50	40	40	50
15	G. C.	55	40	60	50
16	D. K.	35	30	35	40
17	K. S.	57,5	50	50	50
18	R. S.	40	20	30	40
19	W. M.	40	40	50	50
20	T. Q.	37,5	40	40	40
21	G. H.	40	40	40	50
22	B. W.	22,5	50	50	50
Mittelwert		41,6	42,3	45,5	43,6
Standardabweichung		$\pm 12,1$	$\pm 10,8$	$\pm 10,0$	$\pm 10,4$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 2,6$	$\pm 2,3$	$\pm 2,1$	$\pm 2,2$

TABELLE 15 Placebo-Gruppe, Progressivmotilität der Spermatozoen (%)
Patient Spermatogramm

Nr.	Initialen	Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	B. E.	25	10	40	
2	S. A.	35	5	20	40
3	W. A.	12,5	0	0	20
4	M. M.	20	15	10	0
5	K. D.	2	5	30	40
6	R. G.	22,5	3	30	20
7	R. K.	5	20	10	0
8	H. J.	7,5	20	30	20
9	R. A.	45	10	40	30
10	G. St.	45	30	5	30
11	M. S.	20	30	50	
12	N. H.	15	0	30	20
13	Ü. T.	5	20	0	20
14	M. A.	60	60	50	40
15	E. W.	0	0	10	
16	U. S.	40	0	40	50
17	E. C.	50	40	10	
18	G. S.	35	10	40	50
19	G. W.	35	10	40	10
20	B. S.	0	0	30	
21	Sch. J.	40	50	50	50
22	F. A.	10	0	10	0
Mittelwert		24,1	15,4	26,1	25,9
Standardabweichung		$\pm 18,0$	$\pm 17,2$	$\pm 16,8$	$\pm 17,3$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 3,8$	$\pm 3,7$	$\pm 3,6$	$\pm 4,2$

TABELLE 16 Speman^R-Gruppe, Progressivmotilität der Spermatozoen

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	10	20	10	10
2	E. G.	1	0		2
3	H. L.	15	25	10	25
4	H. N.	10	10	10	10
5	S. D.	15	30	30	20
6	J. M.	21,3	25	3	2
7	G. S.	31,5	25	30	25
8	A. W.	6	10	10	20
9	L. H.	5	10	10	5
10	G. E.	1,3		25	25
11	H. W.	3	40	5	30
12	W. Z.	10	5	5	15
13	F. H.	30	30	40	30
14	M. F.	25	20	25	25
15	H. H.	20	20	25	30
16	M. H.	16	17	29	15
17	R. B.	12,5	10	30	25
18	J. W.	5,5	0	33	16
19	G. F.	22,5	30	20	25
Mittelwert		13,7	18,2	19,4	18,7
Standardabweichung		$\pm 9,3$	$\pm 11,2$	$\pm 11,5$	$\pm 9,3$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 2,1$	$\pm 2,6$	$\pm 2,7$	$\pm 2,1$

TABELLE 17, Ketotifen-Gruppe A, Progressivmotilität der Spermatozoen (%)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	40	20	45	25
2	H. W.	23,8	20	10	10
3	S. D.	37,5	20	25	10
4	A. K.	7,5	0	5	10
5	J. R.	12,5	10	10	30
6	R. M.	22,5	10	25	20
7	S. H.	25	5	5	20
8	H. H.	0	20	10	10
9	R. H.	23,8	10	15	20
10	W. S.	7,5	15	0	20
11	P. A.	20	20	10	10
12	K. Z.	2,5	5	5	20
13	P. W.	15	10	10	30
14	M. H.	5	0	30	10
15	R. K.	20	20	10	10
16	A. A.	2,5	20	0	5
17	R. Z.	10	20	5	10
Mittelwert		16,2	13,2	12,9	15,9
Standardabweichung		$\pm 11,9$	$\pm 7,5$	$\pm 11,9$	$\pm 7,6$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 2,9$	$\pm 1,8$	$\pm 2,9$	$\pm 1,9$

TABELLE 18, Ketotifen-Gruppe B, Progressivmotilität der Spermatozoen (%)

Patient Nr.	Initialen	Spermatogramm Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	G. K.	20	20	10	40
2	J. S.	12,5	20	40	10
3	G. T.	15	20	10	15
4	M. H.	25	30	50	20
5	F. K.	5	10	20	5
6	K. B.	15	30	25	5
7	U. Sch.	0	0	0	5
8	L. K.	17,5	20	30	20
9	R. R.	18,8	15	30	20
10	H. B.	10	10	10	10
11	L. S.	11,3	25	30	15
12	F. M.	25	40	20	40
13	L. W.	17,5	15	10	10
14	O. V.	10	15	10	25
15	G. C.	27,5	30	40	30
16	D. K.	7,5	0	10	10
17	K. S.	18,8	10	5	30
18	R. s.	20	5	5	20
19	W. M.	25	20	30	20
20	T. Q.	0	5	10	5
21	G. H.	20	20	20	35
22	B. W.	12,5	25	25	25
Mittelwert		15,2	17,5	20,0	18,9
Standardabweichung		$\pm 7,7$	$\pm 10,3$	$\pm 13,3$	$\pm 11,1$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 1,6$	$\pm 2,2$	$\pm 2,8$	$\pm 2,4$

TABELLE 19, Placebo-Gruppe, Dichte beweglicher Spermatozoen
Patient Spermatogramm (Mill./ml)

Nr.	Initialen	Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	B. E.	10,0	5,1	9,0	
2	S. A.	4,0	4,8	3,0	8,4
3	W. A.	4,4	6,0	0,8	2,5
4	M. M.	2,0	1,6	1,2	1,8
5	K. D.	0,2	4,3	7,5	13,5
6	R. G.	6,4	1,3	7,2	5,6
7	R. K.	1,9	3,2	3,0	1,6
8	H. J.	1,6	2,4	15,0	5,5
9	R. A.	4,8	2,1	6,0	
10	G. St.	7,7	7,7	4,8	17,4
11	M. S.	5,8	3,0	14,0	
12	N. H.	1,4	0,3	4,8	9,6
13	Ü. T.	1,3	2,0	3,0	5,4
14	M. A.	9,8	13,3	7,8	10,2
15	E. W.	0,8	0,9	13,5	
16	U. S.	1,3	0,2	4,5	8,4
17	E. C.	11,7	10,8	6,6	
18	G. S.	11,2	4,8	7,5	8,4
19	G. W.	9,5	4,8	4,0	3,0
20	B. S.	9,3	9,5	11,5	
21	J. Sch.	9,6	9,0	21,0	7,7
22	F. A.	1,2	0,1	1,4	0,1
Mittelwert		5,3	4,4	7,1	6,8
Standardabweichung		$\pm 3,9$	$\pm 3,7$	$\pm 5,1$	$\pm 3,8$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 0,8$	$\pm 0,8$	$\pm 1,1$	$\pm 1,2$

TABELLE 20 Speman^R-Gruppe, Dichte beweglicher Spermatozoen
(Mill./ml)

Patient	Initialen	Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	8,0	1,2	3,9	2,5
2	E. G.	0,3	0		0,1
3	H. L.	3,8	3,1	1,9	5,4
4	H. N.	2,6	3,8	4,4	5,4
5	S. D.	7,3	3,8	7,8	6,2
6	J. M.	5,6	6,2	0,2	0,1
7	G. S.	4,7	10,9	13,3	7,0
8	A. W.	3,8	6,4	10,0	15,6
9	L. H.	6,1	5,0	6,2	4,3
10	G. E.	0,3		3,1	1,6
11	H. W.	0,3	1,9	0,1	2,4
12	W. Z.	5,3	0,8	0,5	2,4
13	F. H.	6,6	9,0	1,9	5,5
14	M. F.	2,1	4,7	3,1	3,1
15	H. H.	0,9	0,6	1,6	0,8
16	M. H.	0,3	0,3	0,9	0,5
17	R. B.	2,3	5,6	9,8	14,8
18	J. W.	0,1	0,2	1,1	0,2
19	G. F.	7,5	11,2	8,1	3,1
Mittelwert		3,8	4,2	4,3	4,1
Standardabweichung		$\pm 2,7$	$\pm 3,6$	$\pm 4,0$	$\pm 4,4$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$	$\pm 1,0$

TABELLE 21, Ketotifen-Gruppe A, Dichte beweglicher Spermatozoen

Patient		Spermatogramm (Mill./ml)			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	8,1	3,8	7,4	5,9
2	H. W.	5,4	2,4	12,4	10,2
3	S. d.	10,2	6,2	8,6	9,1
4	A. K.	1,0	6,0	23,4	0,9
5	J. R.	7,4	7,8	9,6	4,4
6	R. M.	8,4	9,2	7,0	7,2
7	S. H.	2,6	5,4	5,3	3,1
8	H. H.	1,2	1,2	4,4	3,8
9	R. H.	4,3	2,4	4,7	1,9
10	W. S.	2,1	1,6	0,1	9,8
11	P. A.	7,8	6,2	7,0	18,3
12	K. Z.	3,1	3,3	1,2	2,4
13	P. W.	11,2	10,2	10,6	10,2
14	M. H.	5,5	5,5	25,6	5,9
15	R. K.	6,2	6,2	8,1	7,5
16	A. A.	8,4	13,1	0,4	5,5
17	R. Z.	10,9	5,6	17,4	9,4
Mittelwert		6,1	5,7	9,0	6,8
Standardabweichung		$\pm 3,3$	$\pm 3,2$	$\pm 7,3$	$\pm 4,2$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 0,9$	$\pm 0,8$	$\pm 1,8$	$\pm 1,0$

TABELLE 22, Placebo-Gruppe, Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen (Mill./ml)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. E.	5,0	0,2	7,2	
2	S. A.	2,8	0,6	1,2	5,6
3	W. A.	2,2	0	0	1,0
4	M. M.	1,1	0,6	0,4	0
5	K. D.	0,1	0,9	4,5	10,8
6	R. G.	3,0	0,5	3,6	2,8
7	R. K.	0,4	1,8	1,0	0
8	H. J.	0,4	1,2	9,0	2,2
9	R. A.	4,3	0,7	4,8	
10	G. St.	6,3	3,3	0,6	8,7
11	M. S.	2,3	1,8	10,0	
12	N. H.	0,7	0	2,4	4,8
13	Ü. T.	0,4	1,4	0	1,8
14	M. A.	8,4	10,8	6,5	6,8
15	E. W.	0	0	4,5	
16	U. S.	1,0	0	3,6	7,0
17	E. C.	9,0	7,2	1,1	
18	G. S.	5,6	1,4	6,0	7,0
19	G. W.	6,7	2,3	3,2	1,0
20	B. S.	0	0	6,9	
21	Sch. J.	4,8	7,5	15,0	5,5
22	F. A.	0,4	0	0,7	0
Mittelwert		3,0	1,9	4,2	4,1
Standardabweichung		$\pm 2,9$	$\pm 2,9$	$\pm 3,8$	$\pm 3,4$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$

TABELLE 23, Speman -Gruppe, Dichte progressiv beweglicher

Spermatozoen (Mill./ml)

Patient

Spermatogramm

Monate nach Behandlungsbeginn

Nr.	Initialen	2	1	3	5
1	B. G.	1,8	0,6	0,8	0,6
2	E. G.	0	0		0,1
3	H. L.	1,7	1,6	0,6	2,7
4	H. N.	0,9	0,9	1,1	0,5
5	S. D.	2,5	2,8	4,7	2,5
6	J. M.	2,5	3,1	0,2	0
7	G. S.	3,2	5,5	8,0	3,5
8	A. W.	0,8	1,7	2,2	7,8
9	L. H.	1,0	1,2	1,6	0,6
10	G. E.	0		1,6	0,8
11	H. W.	0,1	1,2	0,1	1,4
12	W. Z.	1,2	0,4	0,2	0,9
13	F. H.	4,0	5,4	1,2	3,3
14	M. F.	1,1	1,9	2,0	1,6
15	H. H.	0,5	0,3	0,8	0,5
16	M. H.	0,2	0,1	0,6	0,2
17	R. B.	1,0	1,9	5,9	7,4
18	J. W.	0,1	0	0,5	0,1
19	G. F.	4,2	5,6	4,1	1,6
Mittelwert		1,4	1,9	2,0	1,9
Standardabweichung		$\pm 1,3$	$\pm 1,9$	$\pm 2,2$	$\pm 2,3$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 0,3$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$

TABELLE 24, Ketotifen-Gruppe A, Dichte progressiv beweglicher
Spermatozoen (Mill./ml)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	M. F.	5,0	1,9	5,6	3,3
2	H. W.	2,3	0,9	2,5	2,0
3	S. D.	6,9	2,5	4,3	1,4
4	A. K.	0,3	0	0,4	0,3
5	J. R.	1,9	1,6	2,4	3,3
6	R. M.	3,6	2,6	3,5	3,6
7	S. H.	1,2	0,5	0,5	7,5
8	H. H.	0	0,6	1,1	0,9
9	R. H.	1,9	0,5	1,4	0,9
10	W. S.	0,6	1,2	0	6,6
11	P. A.	3,1	2,5	2,3	4,1
12	K. Z.	0,3	0,5	0,4	0,9
13	P. W.	0,4	2,0	2,7	6,1
14	M. H.	0,8	0	19,2	3,0
15	R. K.	2,6	6,8	6,5	1,9
16	A. A.	0,5	4,4	0	1,1
17	R. Z.	2,2	2,8	2,2	1,9
Mittelwert		2,0	1,8	3,2	2,9
Standardabweichung		$\pm 1,9$	$\pm 1,7$	$\pm 4,5$	$\pm 2,1$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 1,1$	$\pm 0,5$

TABELLE 25, Ketotifen-Gruppe B, Dichte beweglicher Spermatozoen

Patient	Initialen	Spermatogramm (Mill./ml)			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	G. K.	13,1	13,6	11,8	30,9
2	J. S.	56,7	60,1	99,2	72,4
3	G. T.	27,4	14,8	41,2	16,3
4	M. H.	17,2	20,6	59,9	21,1
5	F. K.	7,4	2,8	38,7	0,9
6	K. B.	13,3	17,2	51,5	10,8
7	U. Sch.	3,4	1,7	7,3	4,4
8	L. K.	19,6	3,1	14,8	12,4
9	R. R.	53,0	34,4	35,1	44,1
10	H. B.	10,7	8,7	33,9	20,1
11	L. S.	30,2	42,9	63,2	65,5
12	F. M.	67,9	53,8	60,1	86,1
13	L. W.	64,6	57,7	55,5	60,8
14	O. V.	12,9	21,8	7,5	21,8
15	G. C.	12,8	12,5	42,1	31,2
16	D. K.	11,5	10,3	17,4	42,4
17	K. S.	49,3	19,5	113,1	48,4
18	R. S.	40,5	15,0	18,7	28,1
19	W. M.	29,0	28,0	35,9	22,6
20	T. Q.	17,9	36,2	46,8	23,9
21	G. H.	9,0	9,0	8,1	12,4
22	B. W.	5,3	9,4	10,9	6,2
Mittelwert		26,0	22,3	39,7	31,0
Standardabweichung		$\pm 20,2$	$\pm 17,8$	$\pm 28,5$	$\pm 23,3$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 4,3$	$\pm 3,8$	$\pm 6,1$	5,0

TABELLE 26, Ketotifen-Gruppe B, Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen (Mill./ml)

Patient	Nr.	Initialen	Spermatogramm			
			Monate nach Behandlungsbeginn			
			0	1	3	5
	1	G. K.	5,2	5,4	3,0	20,6
	2	J. S.	16,7	24,0	66,2	18,1
	3	G. T.	9,1	5,9	7,5	4,4
	4	M. H.	7,8	15,5	49,9	8,4
	5	F. K.	2,1	0,9	19,3	0,2
	6	K. B.	4,4	10,3	25,8	1,8
	7	U. Sch.	0	0	0	1,1
	8	L. K.	8,1	3,2	8,9	5,0
	9	R. R.	24,9	14,8	21,1	22,1
	10	H. B.	2,4	2,2	8,5	6,7
	11	L. S.	8,5	21,5	37,9	28,1
	12	F. M.	33,9	33,1	24,0	57,4
	13	L. W.	20,6	17,3	13,9	10,1
	14	O. V.	2,6	6,5	1,9	13,7
	15	G. C.	6,4	9,4	28,1	18,7
	16	D. K.	2,5	0	5,0	10,6
	17	K. S.	16,1	20,7	49,8	29,0
	18	R. S.	20,2	3,8	3,1	14,0
	19	W. M.	18,1	14,1	21,5	9,0
	20	T. Q.	0	4,5	11,7	3,0
	21	G. H.	4,5	4,5	4,1	8,6
	22	B. W.	2,9	8,9	15,3	3,1
	Mittelwert		9,9	10,3	19,4	17,7
	Standardabweichung		$\pm 9,1$	$\pm 8,8$	$\pm 17,8$	$\pm 23,6$
	Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 1,9$	$\pm 1,9$	$\pm 3,8$	$\pm 5,0$

TABELLE 27, Speman^R-Gruppe, Morphologie

(% normal konfigurierte Spermatozoen)

Patient

Spermatogramm

Monate nach Behandlungsbeginn

Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	B. G.	53	50	52	48
2	E. G.	0,5	1		2
3	H. L.	57,5	74	46	58
4	H. N.	10	22	19	20
5	S. D.	50	22	59	44
6	J. M.	65,8	52	60	55
7	G. S.	69,5	80	62	58
8	A. W.	56	41	35	43
9	L. H.	22,5	38	44	40
10	G. E.	0		0	0
11	H. W.	0	0	0	0
12	W. Z.	60	41	45	42
13	F. H.	48	42	51	56
14	M. F.	15	28	48	54
15	H. H.	0	0,5	0	1
16	M. H.	0	0	0	0
17	R. B.	35,5	25	30	30
18	J. W.	0	0	0	0
19	G. F.	36,5	30	43	52
Mittelwert		30,5	30,4	33,0	31,7
Standardabweichung		+26,4	+24,7	+23,4	+23,7
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		+ 6,1	+ 5,8	+ 5,5	+ 5,4

TABELLE 28, Ketotifen-Gruppe A, Morphologie

(% normal konfigurierte Spermatozoen)

Patient	Initialen	Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
		0	1	3	5
1	M. F.	54,5	29	32	52
2	H. W.	56,3	0	52	58
3	S. D.	47	54	59	55
4	A. K.	4,8	20	25	0
5	J. R.	61	45	52	68
6	R. M.	72	70	53	60
7	S. H.	21,5	52	52	38
8	H. H.	9,5	0	27	34
9	R. H.	51,5	0	60	0
10	W. S.	10	28	14	13
11	P. A.	25	15	60	55
12	K. Z.	59,5	60	65	0
13	P. W.	53,5	60	70	74
14	M. H.	63	58	64	44
15	R. K.	48,5	48,5	43	42
16	A. A.	74,5	61	65	58
17	R. Z.	40	76	56	50
Mittelwert		44,2	39,8	49,9	41,2
Standardabweichung		$\pm 22,1$	$\pm 25,4$	$\pm 16,2$	$\pm 24,0$
Mittlerer Fehler des					
Mittelwertes		$\pm 5,4$	$\pm 6,1$	$\pm 3,9$	$\pm 5,8$

TABELLE 29, Ketotifen-Gruppe B, Morphologie
(% normal konfigurierte Spermatozoen)

Patient		Spermatogramm			
		Monate nach Behandlungsbeginn			
Nr.	Initialen	0	1	3	5
1	G. K.	64	60	59	59
2	J. S.	70,5	68	70	72
3	G. T.	77	71	78	54
4	M. H.	61	54	56	50
5	F. K.	38	48	56	0
6	K. B.	62,3	61	39	50
7	U. Sch.	40	58	33	58
8	L. K.	67,3	44	60	47
9	R. R.	54,3	58	59	55
10	H. B.	39,3	35	34	35
11	L. S.	84,5	76	65	68
12	F. M.	77	88	87	78
13	L. W.	67,5	65	64	45
14	O. V.	69,5	78	75	50
15	G. C.	65,5	70	70	53
16	D. K.	56	53	30	69
17	K. S.	79,3	82	80	78
18	R. S.	67	35	56	48
19	W. M.	49,5	50	55	50
20	T. Q.	55,5	65	48	57
21	G. H.	45,5	45	48	54
22	B. W.	57,5	71	50	52
Mittelwert		61,3	60,7	57,8	53,7
Standardabweichung		$\pm 13,2$	$\pm 14,4$	$\pm 15,5$	$\pm 16,1$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes		$\pm 2,8$	$\pm 3,1$	$\pm 3,3$	$\pm 3,4$

TABELLE 30. Im Student-t-Test für verbundene Stichproben ermittelte p-Werte

Vergleich: "1" gegen "0" "3" gegen "0" "5" gegen "0"

Spermatozoendichte

Placebo	> 0,25 ^x	> 0,05	> 0,05
Speman ^R	> 0,45 ^x	> 0,45	"5" = "0"
Ketotifen A	> 0,35 ^x	< 0,025	< 0,05
Ketotifen B	> 0,025 ^x	< 0,0125	> 0,10

Gesamtzahl der Spermatozoen/Ejakulat

Placebo	> 0,45	< 0,05	> 0,10
Speman ^R	> 0,25 ^x	> 0,25	> 0,45 ^x
Ketotifen A	> 0,35 ^x	< 0,0125	> 0,10
Ketotifen B	> 0,10 ^x	> 0,05	> 0,475

Beweglichkeit %

Placebo	> 0,05 ^x	> 0,10	> 0,15
Speman ^R	> 0,05	> 0,10	< 0,05
Ketotifen A	> 0,10 ^x	< 0,025 ^x	> 0,10 ^x
Ketotifen B	> 0,35	> 0,05	> 0,475

Progressivbeweglichkeit %

Placebo	> 0,01 ^x	> 0,30	> 0,45
Speman ^R	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Ketotifen A	> 0,15 ^x	> 0,10 ^x	> 0,45 ^x
Ketotifen B	> 0,05	< 0,05	< 0,025

Bei den mit^x gekennzeichneten p-Werten ist eine Verschlechterung der Parameter gegenüber den Ausgangswerten "0" zu verzeichnen.

TABELLE 31. Im Student-t-Test für verbundene Stichproben ermittelte p-Werte

Vergleich:	"1" gegen "0"	"3" gegen "0"	"5" gegen "0"
<u>Dichte beweglicher Spermatozoen</u>			
Placebo	> 0,05 ^x	> 0,05	> 0,05
Speman ^R	> 0,25	> 0,25	> 0,30
Ketotifen A	> 0,25 ^x	> 0,05	> 0,20
Ketotifen B	> 0,025 ^x	< 0,01	< 0,05
<u>Dichte progressiv beweglicher Spermatozoen</u>			
Placebo	> 0,0125 ^x	> 0,10	> 0,05
Speman ^R	< 0,05	> 0,10	> 0,15
Ketotifen A	> 0,40 ^x	> 0,10	> 0,10
Ketotifen B	> 0,35	< 0,01	> 0,25
<u>Morphologie %</u>			
Speman ^R	> 0,25 ^x	> 0,35	> 0,30
Ketotifen A	> 0,20 ^x	> 0,05	> 0,30 ^x
Ketotifen B	> 0,40 ^x	> 0,05 ^x	< 0,01 ^x

Bei den mit x gekennzeichneten p-Werten ist eine Verschlechterung der Parameter gegenüber den Ausgangswerten "0" zu verzeichnen.

TABELLE 32. VARIANZANALYSEN P-Werte

Placebo - Ketotifen A

Monat	Spermiendichte	Gesamtzahl	Beweglichkeit	Progressivbeweglichkeit (%)
0	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
1	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
5	> 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,01

Placebo - SpemanR

Monat				
0	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,01
1	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3	> 0,05	> 0,01	> 0,05	> 0,05
5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

TABELLE 33. VARIANZANALYSEN p-Werte

Placebo - Ketotifen A

Monat	Dichte beweglicher Spermien	Dichte progressiv beweglicher Spermien
0	> 0,05	> 0,05
1	> 0,05	> 0,05
3	> 0,05	> 0,05
5	> 0,05	> 0,05

Placebo - Spermak

Monat	Dichte beweglicher Spermien	Dichte progressiv beweglicher Spermien
0	> 0,05	> 0,01
1	> 0,05	> 0,05
3	> 0,05	> 0,01
5	> 0,05	> 0,01

8. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aparicio NJ, Schwarzstein L, de Turner EA, 1981
Pentoxifyline (BL 191) by oral administration in the
treatment of asthenozoospermia.
Andrologia 12: 228 - 231

- (2) Baumeister W, 1969
Das große illustrierte Pflanzenlexikon
rororo; Reinbek, Hamburg. S. 956

- (3) Behrendt H, Hilscher B, Passia D, Hofmann N, Hilscher W, 1981
The Occurrence of Mast Cells in the Human Testis.
Acta Anatomica 111: 14

- (4) Berger 1954/55
Synonyma Lexikon der Heil- und Nutzpflanzen
Österreichischer Apotheker Verlags Ges.m.b.H., Wien

- (5) Collins JP, 1982
In: Bain J, Schwarzstein L, Schill WB (eds) Treatment of
male infertility
Springer, Berlin Heidelberg New York, 179 - 189

- (6) Düngemann, H., Borelli, S., Schieß, W.:
Behandlung saisonaler asthmatischer Beschwerden. Multi-
zentrischer Vergleich von Ketotifen und Dinatrium
cromoglicicum (DNCG).
Münch. med. Wschr. 122, 313 (1980)

- (7) Hager, 1979
Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis
Springer, Berlin Heidelberg New York, Band VI b, S.522

- (8) Heite JH, Koschnicke J, 1979
Der Einfluß von Pentoxifyllin auf das Spermogramm. Eine klinische Studie an Patienten mit reduzierter Fertilität.
Aktuel Dermatol 5: 247 - 254

- (9) Hofmann N, Behrendt H, Hilscher B, Passia D, Hilscher W, 1981
Erste Ergebnisse einer Ketotifen-Behandlung "entzündlich" bedingter Fertilitätsstörungen des Mannes.
Vortrag, 6. Europäischer Anatomischer Kongreß, 28.9.-2.10.81

- (10) Hofmann N, Behrendt H, Hilscher B, Hilscher W, Passia D, 1982
Erste klinische Ergebnisse einer Ketotifen-Behandlung Mastzellpositiver Testes-Schäden.
Z. Hautkrankheiten 57, Heft 8: 609

- (11) Hornstein O, 1971
Behandlung einiger wichtiger Fertilitätsstörungen des Mannes.
Hautarzt 22: 373 - 379

- (12) Jayatilak PG, Sheth AR, Mugatwala P.P., Pardanani DS, 1977
Effect of an indigenous drug Speman on human accessory reproductive function.
Probe XVI, 2: 105 - 109

- (13) Krause W, Meyhöfer W, 1973
Unterdrückung spermaagglutinierender Autoantikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek).
Hausarzt 24: 551 - 552

- (14) Kreyszig E, 1977
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen: S. 238 - 256

- (15) Labrie F, Belanger A, Palletier G, Seguin C, Cusan L, Kelly PA, Lemay A, Auclair C, Raynaud JP, 1980
LH-RH agonists: Inhibition of testicular functions and possible clinical applications.
In: Cunningham GR, Schill WB, Hafez ESE (eds) Regulation of male fertility
Nijhof, The Hague Boston London, pp 65 - 76

- (16) Lamerdorf H, Compere D, Begley G, 1975
Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility
Fertil Steril 26: 469 - 472

- (17) Martin U., Römer D.:
The pharmacological properties of a new, orally active anti-anaphylactic compound: ketotifen, a benzicycloheptathiophene.
Arzneimittel-Forsch. 28, 770 (1978)

- (18) Maseki Y, Miyake K, Mitsuya H, Kitamura H, Yamada K, 1981.
Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility.
Fertil Steril 36: 814 - 817

- (19) Pardanani DS, Delima RJ, Rao RV, Vaze AY, Jayatilak PG, Sheth AR, 1977
Study of the effects of Speman on semen quality in oligospermic men.
Probe XVI, 2: 109 - 114

- (20) Schill WB, 1977
Kallikrein as a therapeutical means in the treatment of male infertility
In: Haberland GL, Rohen JW, Suzuki I (eds), Kininogenases, Kallikrein 4. Schattauer, Stuttgart New York: 251 - 280

- (21) Schill WB, Landthaler M, 1981
Erfahrungen mit dem Antiöstrogen Tamoxifen zur Therapie der Oligozoospermie.
Hautarzt 32: 306 - 308

- (22) Schill WB, 1982
Kinin-releasing pancreatic proteinase kallikrein.
In: Bain J, Schwarzsstein L, Schill WB (eds) Treatment of male infertility
Springer, Berlin Heidelberg New York

- (23) Schill WB, 1982
Medical treatment of idiopathic normogonadotropic oligozoospermia.
Int J Androl (Suppl) 5: 135 - 153

- (24) Schill WB, 1982
Aktueller Stand der medikamentösen Therapie männlicher Fertilitätsstörungen.
Hautarzt (1982) 33: 468 - 480

- (25) Schill WB, Jüngst D, Unterburger P, Braun S, 1982
Combined HMG/HCGtreatment in subfertile men with idiopathic normogonadotropic oligozoospermia.
Int J Androl: 467 - 477

- (26) Schirren C, 1982
Praktische Andrologie
Karger, Basel München Paris London New York Sidney

- (27) Shulman S, 1976
Treatment of immune infertility with methylprednisolone
Lancet II: 1243

- (28) Talaulikar VR, Nagarseker UL, 1976
Management of oligozoospermia with Speman.
Probe XV, 3: 187 - 189

- (29) Taubert HD, 1982
Die geschlechtsspezifische Entwicklung der Frau und ihre
Störungen.
In: Schmidt-Matthiesen H, Gynäkologie und Geburtshilfe,
Schattauer, Stuttgart New York: 121, 141

- (30) Toxikologische Studien der Himalaya Drug Company,
Private LTD

- (31) Wagner T.O.F., 1984
Pulsatile LHRN-Therapie beim Mann
In: Endokrinologie-Informationen 8! Jahrgang, 2, 1984: 52-54

- (32) Wander Pharma GmbH, 1981
Zaditen , Basisinformationen, Nürnberg 1981

L E B E N S L A U F

geboren am 17.03.1956 in Schwäbisch Hall,
ledig, evangelisch.
Eltern: Klaus und Maria Schneider,
Physiker, bzw. Buchhändlerin
Geschwister: 3 jüngere Brüder
Schulen: 04/63 - 11/66 Grundschule in Blaustein-Herrlingen
12/66 - 06/75 Schubart-Gymnasium in Ulm (Donau)
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
Wehrdienst: 10/75 - 12/76 Gebirgs-sanitätssoldat in
Murnau/Obb.

In der Zeit zwischen Wehrdienst und Studium sammelte ich Erfahrung in verschiedenen Berufen, da ich mich nicht an einer Universität einschreiben konnte, ohne das Anrecht auf einen Studienplatz in Medizin zu verlieren.

02/77 - 03/77 Krankenpflegepraktikum,
Universitätsklinik Ulm (Donau)
07/77 - 06/78 und Krankenpflegehelfer im Nachdienst an der
11/79 - 02/80 Universitätsklinik Ulm (Donau)
10/78 - 12/78 Versandarbeiten
Firma Wisland-Werke AG, Ulm (Donau)
05/79 - 06/79 Versandarbeiten
Firma Merckle-Ratiopharm, Blaubeuren
Februar 1977 Ausbildung zum Skiübungsleiter beim
Schwäbischen Skiverband und im
Sommer 1977 zum Hochtourenführer beim Deutschen
Alpenverein.

STUDIUM DER MEDIZIN: LUDWIG-MAXIMILIAN-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

04/80 - 03/82 Vorklinisches Studium
04/82 - 03/85 Klinisches Studium
Praktisches Jahr: Innere Medizin: Medizinische Klinik I
Großhadern
Chirurgie: Royal Infirmary, Edinburgh
HNO: HNO-Klinik der LMU-München-
Großhadern
APPROBATION: Nov. 1986.

